Aus der Medizinischen Klinik im Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Meta Alexander

Untersuchungen zur Liquorgängigkeit von Piperacillin an neurochirurgischen Patienten unter Ausnutzung liquorableitender Systeme

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Walter Panzer
Kemnath

1995

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549615_0023

Aus der Medizinischen Klinik im Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Meta Alexander

Untersuchungen zur Liquorgängigkeit von Piperacillin an neurochirurgischen Patienten unter Ausnutzung liquorableitender Systeme

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Walter Panzer
Kemnath

Referent: Professor Dr. Meta Alexander

Korreferent: Professor Dr. H. Lode

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 16.10.85

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	PROBLEMSTELLUNG	1
2.	LITERATURÜBERSICHT	8
2.1	Grundlagen zur Liquorgängigkeit von Antibiotika	8
2.1.1	Produktion und Resorption des Liquors	8
2.1.2	Blut-Liquor- und Blut-Hirn-Schranke	10
2.1.3	Bestimmende Faktoren für die Liquorgängigkeit von Antibiotika	11
2.1.3 a	Molekülgröße und -struktur	12
2.1.3 b	Proteinbindungsrate	12
2.1.3 c	Lipidlöslichkeit und Ionisationsgrad	14
2.1.3 d	Aktive Transportmechanismen	15
2.1.3 e	Entzündungsgrad der Meningen	17
2.1.3 f	Zellzahl, Glukose- und Proteinkonzentration des Liquors	19
2.1.4	Liquorzirkulation und Pharmakokinetik von Antibiotika im Liquorraum	20
2.1.4 a	Antibiotikaverhalten unter normalen Zirkulationsverhältnissen	20
2.1.4 b	Antibiotikaverhalten bei gestörter Liquorzirkulation	22
2.1.5	Beziehung zwischen Liquorkonzentration von Antibiotika und therapeutischer Effektivität	26
2.2	Beschreibung der Eigenschaften des Piperacillin	29
2.2.1	Physikalisch-chemische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Stellung unter den Penicillinen	29
2.2.2	Aktivitätsspektrum im Serum	31
2.2.3	Beurteilung der Aktivität im Medium Liquor	33
2.3	Bisherige Untersuchungen zur Liquorgängigkeit des Piperacillins	35
3.	MATERIAL UND METHODE	39
3.1	Patienten	39
3.2	Methode	41
3.3	Mikrobiologische Methode	42

		Seite
4.	ERGEBNISSE	44
4.1	Patientengruppen	44
4.2	Streubreite der gefundenen Piperacillin-Liquorkonzentrationen	44
4.3	Serumkonzentrationen	45
4.4	Konzentrationsverlauf im ventrikulären Liquor	46
4.5	Konzentrationsverlauf im lumbalen Liquor	48 a
4.6	Einfluß verschiedener Liquorparameter auf die Liquorkonzentrationen	49
4.6 a	Liquorzellzahl	49
4.6 b	Blutbeimengung	50 a
4.6 c	Liquoreiweißkonzentrationen	51 a
4.6 d	Liquorglukosekonzentrationen	51 a
4.7	Einfluß einer Steroidtherapie	52 a
4.8	Beziehung zwischen parenteraler Dosis und Liquorkonzentrationen	52 a
4.9	Beziehung zwischen Ventrikelweite und Liquorkonzentrationen	52 a
5.	DISKUSSION	54
5.1	Serumkonzentrationen	54
5.2	Streubreite der Liquorkonzentrationen	54
5.3	Maximale Konzentrationen im ventrikulären und lumbalen Liquor	55
5.4	Antibakterielle Wertigkeit der gefundenen Liquorkonzentrationen	58 a
5.5	Dissoziation von ventrikulären und lumbalen Konzentrationen	63
5.6	Beziehung zwischen Liquorparametern und Liquorkonzentrationen:	64
5.6 a	Liquorzellzahl	64
5.6 b	Liquorglukosekonzentration	67
5.6 c	Liquoreiweißkonzentration	
5.7	Einfluß einer Steroidtherapie	68
5.8	Beziehung zwischen parenteraler Dosis und Liquorkonzentrationen	69
5.9	Hydrozephalus und Liquorkonzentrationen	69
5.10	Vorteil von liquorableitenden Drainage-systemen bei Liquorgängigkeitsprüfungen	71

Seite

6. ZUSAMMENFASSUNG 72

7. LITERATURVERZEICHNIS 74

VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN

		Seite
Tabelle 1:	Stellung des Piperacillins bezüglich seines Wirkungsspektrums innerhalb der halbsynthetischen Penicilline	31 b
Tabelle 2:	Übersicht Patientengruppen I und II	40 b, c
Tabelle 3:	Übersicht Patientengruppen III und IV	40 d
Tabelle 4:	Pleozytosegrad und maximale Liquorkonzentrationen	50 b
Tabelle 5:	Blutbeimengung und Konzentrationen von Piperacillin, Protein und Glukose bei Gruppe I	50 c
Tabelle 6:	Liquoreiweiß und maximale Liquorkonzentrationen	51 b
Tabelle 7:	Liquorglukose und maximale Liquorkonzentrationen	51 c
Tabelle 8:	Steroidtherapie und maximale Liquorkonzentrationen	52 b
Tabelle 9:	Relative Dosierung und maximale ventrikuläre Konzentrationen	52 c
Tabelle 10:	Maximale ventrikuläre Konzentrationen und Indikation zur Ventrikeldrainage	53 b
Tabelle 11:	Vergleich der gemessenen Liquormaximalkonzentrationen mit den MHK verschiedener Erreger	58 b

Seite

Abbildung 1: Verlauf der ventrikulären Konzentrationen der Gruppe I — 47 b

Abbildung 2: Individuelle Verläufe der ventrikulären Konzentrationen in Gruppe I — 47 c

Abbildung 3: Verlauf der Liquor-Serum-Relation v/s (in %) im ventrikulären Liquor (Gruppe I) — 47 d

Abbildung 4: Verläufe der lumbalen Konzentrationen in den Gruppen III und IV — 48 b

1. PROBLEMSTELLUNG

Die Frage der Entwicklung einer wirksamen perioperativen antiobiotischen Prophylaxe gewinnt auch auf dem Gebiet der Neurochirurgie zunehmende Bedeutung. Bei einer allgemeinen nosokomialen Infektionsrate zwischen 5 und 9 % in der internationalen Literatur und einer Rate in der Größenordnung von durchschnittlich 12 % auf Intensivstationen (34, 35) spielen dabei infolge zunehmenden Selektionsdruckes auf das Erregerspektrum seit Einführung und breiter Anwendung der Antibiotika die gramnegativen Bakterien eine immer größere Rolle (18, 70, 94, 106), verbunden mit dem Auftreten multiresistenter Keime (36). In einer klinischen Studie von Daschner 1978 über 7000 Intensivpatienten wurden 28,0 % der Sepsisfälle von solchen gramnegativen Erregern verursacht. Pseudomonas-aeruginosa-Stämme standen dabei nach Staphylokokkus aureus, Staphylokokkus epidermidis und E. coli mit 5,6 % an vierter Stelle (34). An der allgemeinen Krankenhausinfektionsrate betrug ihr Anteil sogar 8,6 % (36).

Angesichts dieses auch auf neurochirurgischen Intensivstationen vorhandenen Keimspektrums (nach derselben Studie betrug hier die Infektionsrate 13,6 %) mit gramnegativen Bakterien als nicht unwesentlichem Kontingent (66, 110, 122) und in Anbetracht der zunehmenden Invasivität der diagnostischen und operativen Methoden in der modernen Neurochirurgie, die sämtlich einen Eingriff in die Integrität des Zentralnervensystems und der darin vorhandenen natürlichen Barrieren darstellen, erscheint der Ruf nach einer wirksamen Infektionsprophylaxe zunehmend verständlich. Angesprochen sei hier nicht zuletzt auch das Problem der unsachgemäßen Handhabung oder auch nur akzidentellen Katheterdiskonnektion bei externen Ventrikeldrainagen angesichts der beschriebenen bakteriellen Flora auf Intensivstationen.

Die Prognose einer durch gramnegative Bakterien verursachten Meningitis ist ernst. Nach Mangi und Rahal ist sie auch heute noch mit einer Letalität von 30 bis 70 % behaftet (110, 122, 138). Beim Auftreten im Rahmen von Shunt-Infektionen soll sie ebenfalls 39 % betragen (167).

Neben der Verwendung einer systemischen antibiotischen Infektionsprophylaxe bei externen Ventrikel- und Wundhöhlendrainagen sowie Ventrikeldruckmessungen wäre als weiteres Anwendungsgebiet der allgemeine peri- und postoperative Einsatz denkbar. Auf traumatologischem Gebiet kämen auch Fälle mit offenen Schädel-Hirnverletzungen, fronto- und latero-basalen Frakturen mit Liquorrhoe sowie postoperativ auftretende Liquorfisteln in Frage.

Bei Shunt-Infektionen käme einer systemischen antibiotischen Prophylaxe wegen des speziellen Keimspektrums mit hohem Staphylokokken-Anteil (1, 2, 86, 126, 158, 194) und den besonderen Bedingungen eines abgeschlossenen Hohlraumes und Fremdkörpers (11, 199) vermutlich nur eine sehr begrenzte Wirksamkeit zu. Selbst die perioperative intravenöse Applikation eines penicillinasefesten Penicillins oder eines Aminoglykosids - evtl. kombiniert mit direkter intraoperativer Systeminstillation (116, 167) - wird in nur einem Teil der Serien als wirksam eingestuft (1, 2, 59, 73, 116, 156, 165, 191, 199, 211). In der Serie von Welch wird unter diesen kombinierten Maßnahmen eine Verminderung der Shunt-Infektionsrate bis auf 2 % berichtet (199) bei sonst angegebenen Raten von 2 bis 39 % in Serien mit und ohne antibiotische Prophylaxe (1, 73, 158, 194) mit einem Mittel von 10 bis 15 % (73).

Unter der angegebenen Zielsetzung der Prophylaxe und im Hinblick auf die geschilderten Indikationen ist nach einer möglichst breit anwendbaren und systemisch, d. h. vorzugsweise intravenös, applizierbaren Substanz zu suchen. Instillationen intraventrikulär oder in ableitende Systeme bleiben ohnehin der

Therapie vorbehalten. Das Mittel sollte in seiner antibakteriellen Aktivität das oben angesprochene Keimspektrum (S. 1) weitgehend abdecken und den besonderen anatomisch-physiologischen Bedingungen auf neurochirurgischem Gebiet gerecht werden (siehe Abschnitt 2.1).

Im einzelnen sind daher folgende Anforderungen an die Substanz zu stellen:

1. Ein möglichst breites Aktivitätsspektrum unter Einschluß möglichst vieler, neurochirurgisch relevanter Hospitalkeime, vor allem der gramnegativen Bakterien, wobei die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) möglichst niedrig liegen sollten (siehe unten Punkt 3), d. h. nahe am Bereich der unter intravenöser Standarddosierung erreichbaren Liquorkonzentrationen. Wünschenswert wäre dabei auch eine ausreichende Aktivität gegen Pseudomonas-Keime.
2. Große therapeutische Breite mit möglichst geringen Nebenwirkungen, um die breite prophylaktische Anwendung zu ermöglichen.
3. Liquorkonzentrationen, die mindestens im Bereich der MHK des Großteils der in Frage kommenden Keime oder darüber liegen. Unter dem Aspekt der Prophylaxe dürfte es dabei genügen, jeweils diejenige MHK heranzuziehen, bei der 90 % der betreffenden Keime gehemmt werden. Liquorkonzentrationen in der Größenordnung dieser minimalen Hemmkonzentrationen sollten entsprechend der prophylaktischen Zielsetzung auch und gerade bei nicht oder - wie postoperativ der Fall - nur leicht gestörter Blut-Liquor-Schranke erreicht werden.

Letzteres ist eine Anforderung, der aufgrund der unten in Punkt 2.1 dargelegten anatomisch-physiologischen und biochemischen Voraussetzungen der überwiegende Teil der bisher auf diese Frage hin überprüften Antibiotika nicht entsprechen, wie allein schon die Übersichtsarbeiten von Barling und Selkon (6), Bell (14), Everett und Strausbaugh (50), Friedrich und Hänssel-Friedrich (60), Garvey (66), Kramer (97), Norrby (131)

sowie Richards et al. (145) zeigen. Die Aminoglykoside, die sich im Hinblick auf das hier zur Diskussion stehende, vorwiegend gramnegative Keimspektrum anbieten (50), sind für prophylaktische Zwecke einmal wegen der hohen Toxizität mit geringer therapeutischer Breite (96, 142, 172) nicht breit anwendbar, zum anderen penetrieren sie bei nicht entzündeten Meningen kaum in den Liquorraum (6, 14, 50, 60, 68, 89, 90, 114). Selbst bei entzündeten Meningen ergibt sich eine weite individuelle Streuung des Permeationsgrades ohne Vorhersagbarkeit der Liquorkonzentration (6, 50, 145, 190). In einzelnen Fällen kann das Aminoglykosid im Liquor nicht einmal nachgewiesen werden (27, 115, 145). Die durchschnittliche Übertrittsrate erreicht dabei 10 bis 50 % (145) der Serumkonzentrationen speziell bei Gentamicin bestenfalls 23 % bei einer durchschnittlichen Liquorkonzentration von 2 µg/ml (26, 60, 112, 147) bzw. 81 % bei Amikacin in einem Einzelfall (186). Zusätzlich muß bei diesen Ergebnissen beachtet werden, daß die Definition der Penetrationsraten in Bezug auf die Abnahmezeiten nicht standardisiert ist. Die Penetrationsraten werden durchweg für unterschiedliche Zeiten nach Applikation der Substanzen angegeben.

Unter Beachtung der sehr engen therapeutischen Breite bei den Serumkonzentrationen sind also bei weitgehend intakter oder nur leicht gestörter Blut-Liquor-Schranke, wie im Falle postoperativer Verhältnisse, prophylaktische, geschweige denn sicher therapeutisch wirksame Konzentrationen mit Überschreitung der MHK des Großteils der in Frage stehenden Keime nicht zuverlässig zu erreichen (6, 47, 50, 68, 89, 90, 115, 131, 138, 145, 151).

Ähnliches gilt für die Penetrationsfähigkeit verschiedener Penicilline bei nicht entzündeten Meningen. Sie beträgt z. B. für Penicillin G 1 bis 2 % (6, 14, 50, 131), für Ampicillin 1,1 bis 4 % (7, 30, 67, 182), für Amoxycillin 1,1 bis etwa 2,5 % (30, 111). Carbenicillin tritt zu maximal 20 % in den Liquorraum über (6, 21, 22, 50, 131, 133, 145, 187) und

Nafcillin zu 0,9 % (210) bis 1,8 % (55), maximal bis 4,8 % (91). Die Aktivitäten von Dicloxacillin im Liquorraum werden als durchweg nicht meßbar gering eingestuft (6, 50). Für Methicillin liegen bisher keine ausreichenden Messungen bei Erwachsenen unter den Bedingungen nichtentzündeter Meningen vor (50, 145).

Auch die Ergebnisse bei den Cephalosporinen sind unter den Bedingungen einer intakten Blut-Liquor-Schranke allesamt enttäuschend, auch hier sind selbst unter Meningitisbedingungen die Penetrationsraten nicht verläßlich (6, 50, 53, 60, 61, 131, 132, 192). Von Cefoxitin und Cephaloridin wird in Fällen von Meningitis von einzelnen Autoren Günstigeres berichtet (6, 65, 83, 101, 102, 128, 132, 145, 154), neuerdings auch von Cefotaxim und Lamoxactam, die auch bei annähernd intakter Schranke eine gute Permeation zu zeigen scheinen (15, 25, 66, 149, 168).

Einzig die Sulfonamide und ihre Abkömmlinge penetrieren bereitwillig in den Liquorraum, nämlich zu 35 bis 100 % (4, 13, 23, 57, 60, 95, 99, 145, 155), und zwar offenbar auch unabhängig vom Entzündungsgrad der Meningen und selbst bei intakter Blut-Liquor-Schranke (23, 50, 58, 60, 63, 74, 131). Das ungenügende Aktivitätsspektrum in Bezug auf die gramnegativen Bakterien muß dabei jedoch in Rechnung gestellt werden. Die Angaben in der Literatur über die gute Liquorgängigkeit des Chloramphenicols mit einer Übertrittsrate von 30 bis 70 % auch bei intakter Blut-Liquor-Schranke (14, 46, 56, 93, 97, 145, 150, 204) wurden in neueren Untersuchungen in Frage gestellt (50, 60, 148, 209).

Wenn wir somit auf die Eigenschaften zurückkommen, die von einem auf neurochirurgischem Gebiet prophylaktisch einzusetzenden Antibiotikum zu fordern sind, so bleiben unter dem Aspekt des möglichst umfassenden Aktivitätsspektrums schließlich noch die sog. Breitspektrum-Penicilline zu betrachten, und zwar namentlich die Acylureidopenicilline Azlocillin und Mezlocillin

sowie das Acylaminopenicillin Piperacillin. Sie sind den sog. Penicillinen mit erweitertem Spektrum, insbesondere dem Ampicillin, in der Wirkungsintensität überlegen und erweitern deren Aktivitätsspektrum auch auf die gramnegativen Keime sowie den Großteil der sporenlosen Anaerobier (81, 106, 161, 172). Dabei soll Piperacillin in sich das Wirkungsspektrum von Azlocillin und Mezlocillin mit meist stärkerer antibakterieller Aktivität und somit geringeren Resistenzquoten vereinen (161, 172, 201). Gegen Pseudomonas aeruginosa ist Piperacillin sogar um eine Titerstufe aktiver als Azlocillin (172). Ausgenommen vom Wirkungsspektrum bleiben allerdings penicillinasebildende Staphylokokken und andere Beta-Lactamase-Bildner. Die Bedingung der für eine prophylaktische Anwendung erforderlichen, genügend großen therapeutischen Breite erfüllen die drei genannten Penicilline zur Genüge, da ihre Toxizität fast so gering ist wie die von Penicillin G (106, 172) (siehe 2.2.3).

Zu prüfen wäre also noch in Bezug auf die Eignung dieser Penicilline als Chemoprophylaktikum in der Neurochirurgie die dritte der genannten Bedingungen, die Liquorgängigkeit, und zwar gerade auch bei weitgehend intakter Blut-Liquor-Schranke, eben im prophylaktischen Anwendungsbereich. Zur Liquorgängigkeit vor allem des Mezlocillins, sporadisch auch zu derjenigen des bisher nur bei Pseudomonas-Meningitis eingesetzten Azlocillin (49), liegen bereits Untersuchungen vor (siehe dazu Abschnitt 2.3). Sie haben zum Ergebnis, daß im Falle einer Meningitis die erzielten Liquorkonzentrationen zur Therapie der empfindlichen Keime ausreichen (62), da sie im Bereich der jeweiligen minimalen Hemmkonzentrationen liegen. Somit ist also eine Eignung für die Therapie bestimmter Meningitisformen vorhanden (62, 81, 104, 121, 122). Bereits in der Ausheilungsphase einer Meningitis erreicht Mezlocillin jedoch keine therapeutisch ausreichenden Liquorkonzentrationen mehr (62, 104). Aus demselben Grund, nämlich sehr niedrigen Liquorkonzentrationen bei geringen oder fehlenden entzündlichen Veränderungen der Blut-Liquor-Schranke, ist es auch nicht für eine breite peri- oder postoperative Prophylaxe in der Neurochirurgie geeignet (62).

Gegenstand der hier vorliegenden Arbeit soll nun die Untersuchung der Liquorgängigkeit des Piperacillins sein, und zwar möglichst ebenfalls unter dem Aspekt des unterschiedlichen Ausmaßes einer Störung der Blut-Liquor-Schranke, damit letztendlich auch im Hinblick auf seine Eignung zur Prophylaxe in der Neurochirurgie oder sogar für die Therapie manifester Infektionen. Die hier beschriebenen Untersuchungen wurden an solchen Patienten durchgeführt, für die eine neurochirurgische Infektionsprophylaxe in erster Linie in Frage käme.

Im folgenden Abschnitt sollen jedoch zunächst die anatomischen, physiologischen und pharmakokinetischen Bedingungen und Voraussetzungen des Transports eines Antibiotikums in den Liquorraum und sein Verhalten darin (auch unter verschiedenen Formen der Schranken- und Zirkulationsstörungen) zusammengefaßt und darauf aufbauend ein kurzer Überblick über die chemischen, pharamkokinetischen und antibakteriellen Eigenschaften des Piperacillins gegeben werden. Darauf soll eine Darstellung der bisherigen Ergebnisse zur Liquorgängigkeit dieses Breitspektrum-Penicillins folgen.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1 Grundlagen zur Liquorgängigkeit von Antibiotika

Die rationelle Pharmakotherapie von Infektionen des zentralen Nervensystems wird behindert durch die Beschränktheit von Daten über die Penetration von Antibiotika ins ZNS. Die Aktivität von Substanzen im ZNS ist in direkter Weise abhängig von der Passage durch die Blut-Hirn- und Blut-Liquor-Schranke. Die komplexe Physiologie der Penetration in das ZNS und die Charakteristika eines Antibiotikums, die dessen Verteilung im Hirngewebe bestimmen, sind noch kaum verstanden. Auch sind die verfügbaren Daten in Bezug auf die Antibiotika-Konzentration im Liquor nach parenteraler Applikation nicht ausreichend. Der Grund dafür ist klar: Es ist fast unmöglich, pharmakokinetische Studien in diesen Kompartimenten am Menschen durchzuführen, ohne grundlegende ethische Regeln zu verletzen. Dennoch gibt es trotz dieser Einschränkung einige ausgezeichnete Arbeiten, die Rückschlüsse von klinischer Bedeutung erlauben (6, 14, 50, 131, 145).

2.1.1 Produktion und Resorption des Liquors

Bei allen bis jetzt untersuchten Säugetierarten wird der Großteil des Liquors (= 70 %) von den Plexus chorioidei gebildet. Es ist wahrscheinlich, daß der kleinere Anteil von anderen Bildungsorten stammt. So haben Studien zur Liquorzirkulation mit Hilfe der Isotopentechnik einen mehrfachen Ursprung für die Flüssigkeit vermuten lassen (117, 163, 208). Sweet und Mitarbeiter glauben, daß der Liquor auch durch das Ependym, die zerebralen perivaskulären Räume, die Auskleidung des Subarachnoidalraumes und die Gefäße darin produziert wird (181, 207).

Der anatomische Augenschein läßt jedoch vermuten, daß die hier produzierte Menge notwendigerweise gering sein muß.

Die Oberfläche der Plexus chorioidei ist um ein Vielfaches größer als z. B. die Fläche der gesamten ependymalen Ventrikelauskleidung. Überdies findet die reiche Blutversorgung der Plexus keine Entsprechung bei der Versorgung des Ependyms. Auch sind die Beziehungen der Kapillare zum Epithel in den beiden Situationen sehr unterschiedlich, da zwischen Kapillare und ependymaler Ventrikelauskleidung auch Grundsubstanz und Neuroglia vorkommen (207).

Akzeptiert man, daß der Hauptproduktionsort für den Liquor der Plexus chorioideus ist, so erhebt sich die Frage, inwieweit sein Aufbau in Zottenform (mit einem einschichtigen, kubischen Epithel) und die Gegenwart ateriovenöser Verbindungen auf dieser Stufe für die Liquorproduktion von Bedeutung sind (196, 207). Die arteriovenösen Anastomosen stellen möglicherweise einen Mechanismus dar, durch den die Blutzufuhr einer Zotte reguliert wird. Elektronenmikroskopische Studien haben die fünf zwischen Endothel der Kapillare und Epithel des Plexus chorioideus gelegenen Schichten aufgeklärt (118, 119, 207).

Die Kapillaren des ZNS stellen selektiv durchlässige Kapillaren dar mit einer kontinuierlichen endothelialen Grundmembran und einer anschließenden Schicht von eng miteinander verbundenen Endothelialzellen (52). Um vom Blut in die extrazelluläre Flüssigkeit des Gehirns zu gelangen, muß ein Molekül das Blutplasma mit seinen polaren Substanzen verlassen, in die nichtpolare Plasmamembran gelangen, sich von dieser Membran lösen und ins Zytoplasma eintreten, dem enzymatischen Abbau widerstehen und den ganzen Prozeß mit der äußeren Membran der Endothelialzelle wiederholen. Im Liquorraum bzw. dessen Erweiterung, dem Extrazellulärraum des Gehirns, finden die Substanzen ein Konzentrationsgleichgewicht (145).

Der Ort der hauptsächlichen Liquorresorption liegt im Bereich der Pacchioni'schen Granulationen, wo Arachnoidalzotten die Dura durchdringen und in die Sinus hineinragen (207). Die

Studien von Weed (196) ließen vermuten, daß die Arachnoidalzotten in erster Linie als semipermeable Membran funktionieren durch Filtration von Liquor in die venösen Sinus. An isolierten Arachnoidalzotten wurde in vitro eine ventilähnliche Funktion demonstriert, die den Transport von bis zu 7 µ großen Teilchen (Erythrozyten) erlaubt (44, 198). Bei durch intrazisternale Inokulation erzeugter Pneumokokken-Meningitis bei Hunden kommt es im Frühstadium der Krankheit zur Bakteriämie durch Partikeltransport aus dem Liquor ins venöse Blut noch vor der maximalen Pleozytose im Liquor (162, 164). Bezüglich der Frage weiterer Resorptionsorte für den Liquor sind anatomische Studien von Woolam bei Ratten anzuführen, die auch eine spinale Liquorresorption vermuten lassen (207).

2.1.2 Blut-Liquor- und Blut-Hirn-Schranke

Der Ausdruck "Blut-Hirn-Schranke" wird oft benutzt, um sowohl die Barriere zwischen Blut und Liquorraum als auch diejenige zwischen Blut und Hirngewebe zu bezeichnen. Es ist auch behauptet worden, dies sei vom pharmakologischen Standpunkt aus zulässig (160). Selbst wenn die Existenz dieser zwei Barrieren letztendlich nicht auf einer anatomischen Grundlage irgendwelcher Art erklärt werden könnte, so muß zumindest ihre funktionelle Existenz bei der Liquorzirkulation und bei der Diffusion von Substanzen in das ZNS in Betracht gezogen werden, da an ihnen unterschiedliche Grade von Permeabilität für Abfallprodukte entdeckt worden sind (207). Es kann daher erwartet werden, daß die Antibiotikapenetration in den Liquor sich von derjenigen in das extravaskuläre Hirngewebe unterscheidet (97). In den am sorgfältigsten durchgeführten Studien wurde geschlossen, daß die Blut-Hirn-Schranke und die Blut-Liquor-Schranke nicht identisch sind (37). Auch die Studie von Wellman (200) im Jahre 1954 über die Antibiotika-Penetration in Hirngewebe, in der er versuchte, die Konzentrationen in Hirngewebe und Liquor zu korrelieren, deckte diesen Unterschied in der Penetration beider Medien auf. Als Beispiel sei in

diesem Zusammenhang das Cephalotin erwähnt, das die Blut-Liquor-Schranke kaum durchdringt, von den Betalactam-Antibiotika jedoch die höchsten Hirngewebsspiegel erbringt, was der Theorie widerspricht, die Blut-Hirn- und die Blut-Liquor-Schranke seien pharmakologisch vergleichbar (131).

Auch histologisch sind die Unterschiede groß. Die Blut-Hirn-Schranke besteht aus den Wänden der Hirnkapillaren und der umgebenden Schicht von Gliazellen. Die Neuroglia spielt also hier im Unterschied zur Blut-Liquor-Schranke eine bedeutende Rolle (131, 207). Die Blut-Liquor-Schranke andererseits scheint aus dem Epithel des Plexus chorioideus zu bestehen (131). In ihm ist die Kapillare vom Liquor durch nichts getrennt, was der Neuroglia vergleichbar wäre, welche die Kapillaren von den Neuronen in der Blut-Hirn-Schranke trennt (207).

2.1.3 Bestimmende Faktoren für die Liquorgängigkeit von Antibiotika

Es gibt viele Studien in der Literatur über die Liquorkonzentration von Antibiotika nach systemischer Applikation bei intakter Blut-Liquor-Schranke. Die meisten Antibiotika werden dabei im Liquor in kleinen oder sehr kleinen Mengen nach den üblichen oder erhöhten systemischen Dosen nachgewiesen (97). Die Blut-Liquor-Schranke verhält sich gegenüber der Passage von fremden organischen Verbindungen sehr abweisend (131). Dabei begrenzen verschiedene Faktoren die Fähigkeit eines Antibiotikums, in den Liquorraum oder ins Hirngewebe einzudringen. Sie sind komplexer Natur und ihre klinische Bedeutung ist noch nicht völlig erforscht. Die Penetration durch die Blut-Liquor-Schranke, d. h. das Epithel des Plexus chorioideus, hängt ab von der Lipidlöslichkeit der Substanz bei physiologischem pH, dem Proteinbindungsgrad, dem pH-Gradienten entlang der Schranke, der Größe und sterischen Beschaffenheit des Antibiotika-Moleküls und dem Grad der

entzündlichen Reaktion an den Meningen. Überdies sind für einige Antibiotika aktive Transportsysteme nachgewiesen worden (24, 50, 62, 131, 145). Der Eintritt von Antibiotika in Hirngewebe und Hirnabszesse, also die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke, wird von denselben Faktoren bestimmt wie die Penetration durch die Blut-Liquor-Schranke, allerdings mit quantitativen Unterschieden (97, 200). Die Penetration der meisten Antibiotika ins Hirngewebe ist im Vergleich zu der in andere Körperkompartimente nur schwach (131).

2.1.3 a Molekülgröße und -struktur

Hohes Molekulargewicht und komplexe Molekülstruktur können die Liquorgängigkeit eines Antibiotikums begrenzen (54), was z. B. für Aminoglykoside (68) und Polymyxin B (102) der Fall ist (131). Hirnkapillaren besitzen keine Poren in der Basalmembran und interzelluläre Lücken, wie es sie im systemischen Kapillarsystem gibt (141, 142). Während Kapillarwände außerhalb des ZNS den Transport aller Moleküle mit einem Durchmesser von weniger als 70 bis 90 A° erlauben, sind Hirnkapillaren für die meisten hydrophilen Moleküle größer als 20 A° undurchlässig. Außerdem besitzen Kapillaren des ZNS keine Pinozytose. Dies mag verantwortlich sein für ihre Undurchlässigkeit für die meisten Makromoleküle. Schließlich ist auch der enzymatische Abbau innerhalb des endothelialen Zytoplasmas dieser Kapillaren wahrscheinlich dafür verantwortlich, daß die Penetration einiger Substanzen verhindert wird (145).

2.1.3 b Proteinbindungsrate

Überschreitet also ein Pharmakon nicht eine bestimmte Molekülgröße, so kann es frei in den extrazellulären Raum dringen, vorausgesetzt, es ist nicht an Plasmaprotein oder Blutzellen gebunden. Die meisten Antibiotikamoleküle sind relativ klein. Der hauptsächliche limitierende Faktor für den Transport in

den extrazellulären Raum ist daher die Bindung an Protein (142). Die Bindung eines Antibiotikums an Serumprotein ist somit auch von großer Bedeutung für die Fähigkeit, in den Liquorraum zu gelangen, namentlich wenn die Bindungsrate mehr als 80 % beträgt (8, 82, 131). Im Plasma stehen freie und gebundene Substanz in einem Gleichgewicht, wobei das Verhältnis vom Grad der Proteinbindung abhängt. Nur das freie Molekül kann in den Extrazellulärraum diffundieren, somit ist der Grad der Proteinbindung bestimmend für die Konzentration im extrazellulären Raum. Dieser enthält sehr wenig Protein. Es kann nur die freie Substanz im Plasma einen antibakteriellen Effekt ausüben, weshalb die Aktivitäten des Antibiotikums im Extrazellulärraum und im Plasma einander ähnlich sein dürften, sofern sie nicht von anderen Faktoren beeinflußt werden (142).

Daß die Bindung an Serumprotein ein wichtiger Faktor für die Penetration von Antibiotika in den Liquor ist, demonstrierten Kunin für die Penicilline mit dem Nachweis, daß stark proteingebundene Penicilline niedrigere Liquorkonzentrationen ergeben, als Penicilline mit einem geringeren Proteinbindungsgrad (98), Oppenheimer et al. tierexperimentiell für Cephaloridin, Cephalothin und Methicillin (132) sowie ebenfalls tierexperimentell Strausbaugh für sechs Anti-Staphylokokken-Antibiotika mit dem Nachweis, daß ihre Liquorgängigkeit umgekehrt zu ihrer Bindung an Serumprotein variierte (177). Andere Untersucher haben ebenfalls eine umgekehrte Relation zwischen Serumproteinbindung und Liquorgängigkeit beobachtet (Ruedy und Kunin (98, 153).

Eine derartige Beziehung zwischen Proteinbindungsrate und Liquorgängigkeit wurde von Morikawa (124) in seiner Untersuchung bei halbsynthetischen Penicillinen nur für Cloxacillin und Apalcillin mit ihrer geringen Liquorgängigkeit gefunden, ihre Proteinbindungsrate lag über 90 %. Bei den anderen sechs untersuchten Penicillinen jedoch, deren Proteinbindungsrate zwischen 20 und 50 % lag, war es für ihn schwierig, eine enge Korrelation zwischen Bindungsrate und Liquorgängigkeit zu

finden. Ebenso bestand in seiner entsprechenden Arbeit über die Cephalosporine kein signifikanter Unterschied bezüglich der Liquorgängigkeit zwischen Cephaloridin mit niedriger Proteinbindungsrate und Cephazolin mit sehr hoher Bindungsrate. Cephalotin wiederum, dessen Bindungsrate einen Mittelwert einnahm, zeigte eine deutlich niedrigere Liquorgängigkeit als die beiden vorgenannten Substanzen (125). Diese Ergebnisse zeigen also, daß die Proteinbindungsrate eines Antibiotikums nicht allein seine Liquorgängigkeit bestimmt.

Um für eine möglichst große Penetration von sehr stark proteingebundenen Substanzen zu sorgen, müssen hohe Plasmakonzentrationen und damit ein größerer ungebundener Anteil aufrechterhalten werden (145).

2.1.3 c Lipidlöslichkeit und Ionisationsgrad

Da das Kapillarbett von Plexus chorioideus und Meningen nicht fenestriert ist, müssen alle organischen Verbindungen eine Lipidmembran passieren (9). Deshalb wird die Lipidlöslichkeit eines Antibiotikums seine Fähigkeit beeinflussen, die Blut-Liquor-Schranke zu durchdringen. Oxytetrazyklin mit geringer Lipidlöslichkeit erreicht z. B. erheblich niedrigere Konzentrationen im Liquor als das lipophilere Doxyzyklin (3, 131, 200). Eine noch größere Rolle spielt die Lipidlöslichkeit für die Bereitschaft von Substanzen zur Diffusion zwischen Blut und extravaskulärem Kompartiment im Bereich der Blut-Hirn-Schranke.

Die Passage von Substanzen geschieht gewöhnlich aufgrund passiver Diffusion entlang eines Konzentrationsgradienten. Aktiver oder erleichterter Transport ist für exogene Substanzen die Ausnahme. Die Schnelligkeit, mit der es zu einem Konzentrationsgleichgewicht kommt, wird bestimmt von der Diffusionsfähigkeit der Substanz, d. h. also weitgehend von der Lipidlöslichkeit. Moleküle mit polaren Gruppen

(-OH, -COOH, $-NH_2$ etc.) sind hydrophiler und weniger lipidlöslich. Lipophilie wird verstärkt durch nichtpolare Gruppen (CH_3-, CH_3CH_2-, Phenyl- etc.).

Polarität und damit Lipophobie wiederum wird verstärkt durch Ionisation, die ihrerseits durch den pKa einer Gruppe und den pH des Mediums bestimmt wird (142). Dieser Faktor scheint für die geringe Liquorgängigkeit der Betalactam-Antibiotika verantwortlich zu sein. Der pKa von 2,6 für Penicillin G z. B. resultiert in einem hohen Ionisationsgrad bei physiologischem pH. Wie viele andere Betalactam-Antibiotika ist es wenig lipophil. Die Kombination aus geringer Lipidlöslichkeit und starker Ionisation stellt ein hochgradiges Hindernis für die Liquorgängigkeit eines Antibiotikums dar, wie es die geringe Fähigkeit des Penicillin G zeigt, die nicht entzündeten Meningen zu durchdringen (45, 131, 200). Die Moleküle der meisten antibakteriellen Substanzen wie Penicilline und Cephalosporine sind beiden pH-Werten, die typischerweise im Körper gefunden werden, ionisiert. Einige wiederum, z. B. Sulphonamide, sind unter dem pH des Plasmas nur z. T. ionisiert. Sie sind ebenso wie das Chloramphenical Beispiele für Antibiotika mit geringem Ionisationsgrad bei physiologischem pH, damit hoher Lipidlöslichkeit und somit guter Liquorpassagefähigkeit (63, 93, 131, 139, 142).

3.1.3 d Aktive Transportmechanismen

Obwohl die Blut-Liquor-Schranke die Penetration der meisten großen polaren Substanzen verhindert, ist sie für Glukose und andere organische Säuren durchgängig infolge einer Gruppe stereospezifischer Trägersysteme (Carrier-Systeme) mit Sättigungscharakteristik. Diese aktiven Transportmechanismen ermöglichen es einer Anzahl von großen lipophoben Metaboliten und möglicherweise auch einigen Pharmaka, viel höhere Liquor-

konzentrationen zu erreichen, als sonst zu erwarten wäre (145). Diese stereospezifischen Carrier-Systeme tragen möglicherweise auch z. T. zum Transport von Penicillin in den Liquor bei (54). Dafür spricht, daß die Liquorkonzentration von Penicillin G nicht proportional zur Erhöhung der parenteralen Dosen steigt, was als ein indirekter Hinweis für die Existenz eines aktiven Transportsystems mit begrenzter Kapazität angesehen werden kann (103, 131).

Daß viele Substanzen die aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften zu erwartenden Liquorkonzentrationen nicht erreichen, trotz ihrer Fähigkeit, die Blut-Liquor-Schranke zu durchdringen, spricht für die Existenz von Clearance-Mechanismen im ZNS. Eine Erklärung für dieses Phänomen sind passive Filtration durch die Arachnoidalzotten, dem Ort der Liquorabsorption in die venösen Sinus, und spezialisierte aktive Transportprozesse. Aktive Transportmechanismen im Plexus chorioideus spielen nachgewiesenerweise eine Rolle in der Elimination von Benzylpenicillin aus dem Liquorraum in einer hohen Rate und gegen einen Konzentrationsgradienten bei Hunden (43, 145).

Auch in-vitro-Experimente haben demonstriert, daß schwache organische Säuren, einschl. Penicillin G, aktiv vom Liquor über den Plexus chorioideus rücktransportiert werden. Dieser Mechanismus scheint eine begrenzte Kapazität zu haben, denn erhöhte Penicillin-G-Konzentrationen resultieren dabei in einer Verlängerung der Halbwertszeit im Liquor (43, 54, 131, 135, 163, 175). Sowohl in vitro wie in vivo kann dieser aktive Transport von Penicillin G aus dem Liquor durch Probenecid gehemmt werden, so daß sich erhöhte Liquorkonzentrationen von Penicillin G ergeben. Auch bei Ampicillin, Carbenicillin, Cefazolin und Nafcillin spricht der Probenecideffekt, wie er von Dacey und Sande studiert wurde, für denselben Transportmechanismus (33, 41, 43, 43, 79, 131, 175).

Wenn der aktive Transport für eine große Anzahl von Antibiotika von quantitativer Bedeutung ist, so könnte auch dies die überraschend niedrigen Liquorkonzentrationen erklären, die man in Abwesenheit einer meningealen Entzündung findet. Es wäre denkbar, daß Antibiotika mit gering niedrigerer Rate aus dem Liquor heraustransportiert werden als sie die intakte Blut-Liquor-Schranke durchdringen, mit niedrigen Liquorkonzentrationen als Ergebnis (131).

Wenn jedoch die Transportmechanismen beeinträchtigt sind, wie bei bakterieller Ventrikulitis und Meningitis, so kommt es zu höheren Liquorkonzentrationen infolge eines eingeschränkten aktiven Transportes aus dem Ventrikel heraus, möglicherweise gleichzeitig verbunden mit beschleunigter Diffusion in den Ventrikelliquor (210). Daß eine Entzündung der Meningen durch eine bakterielle Infektion in einer deutlich verminderten Rücktransportkapazität des Plexus chorioideus resultiert, zeigten Spector und Lorenzo (174).

2.1.3 e Entzündungsgrad der Meningen

Der tätsächliche physiologische Mechanismus, durch den Liquor durch die Arachnoidalzotten resorbiert wird, und seine Veränderung durch pathologische Bedingungen ist noch nicht völlig verstanden und der Einfluß einer Meningitis war lange unbekannt. Scheld zeigte jedoch, daß in Gegenwart einer akuten meningealen Entzündung der Widerstand gegen die Liquorresorption deutlich erhöht ist, mit einer veränderten Liquordynamik und möglicherweise verändertem Konzentrationsverhalten von Antibiotika im Ventrikelliquor als Folgen (163). In der gleichen Arbeit konnte Scheld zeigen, daß die Liquorproduktionsrate in Gegenwart einer Entzündung um das fünf- bis zehnfache reduziert ist, mit verringertem Dilutionseffekt durch Liquorneubildung, Verlangsamung der Liquorzirkulation

und Anhäufung von Stoffwechselprodukten sowie von Pharmaka als denkbaren Folgen.

Der wichtigste limitierende Faktor für die Penetration von Antibiotika in den Liquorraum ist zweifelsohne das Fehlen einer Entzündung. Bei sämtlichen entzündlichen und degenerativen Erkrankungen wird die Blut-Liquor-Schranke verändert oder stark gestört, so daß Antibiotika, die normalerweise die Blut-Liquor-Schranke nicht oder gering passieren, verstärkt in den Liquor gelangen. Verschiedene Studien haben überzeugend demonstriert, daß selbst eine mäßige Entzündungsreaktion der Meningen in einer deutlich erhöhten Liquorgängigkeit für viele Antibiotika resultiert (12, 20, 57, 58, 60, 61, 62, 67, 72, 79, 81, 89, 90, 104, 110, 111, 121, 122, 132, 157, 177, 178, 184).

Modai (122) untersuchte die Liquorpassage von Mezlocillin an neun Patienten, die wegen akuter Meningitis offensichtlich viraler Genese eingeliefert worden waren, und bei welchen nur eine schwache Entzündung der Hirnhäute festzustellen war. Ebenso wie Friedrich (62) und Hoffmann (81) fand er eine deutlich erhöhte Penetration von Mezlocillin in den Liquor unter Meningitisbedingungen. Bei bakterieller Meningitis lagen die Mezlocillinkonzentrationen bei weitem höher als bei Virusmeningitis, was wiederum mit der stärkeren Entzündung der Hirnhäute zu erklären ist (121).

Im Verlauf einer erfolgreichen Meningitisbehandlung wird die Blut-Liquor-Schranke schon sehr früh wieder funktionsfähig, die Penetration der Antibiotika nimmt ab (62, 85, 131, 184). In diesem postakuten Stadium der Meningitis kommt es also zu einem deutlichen Abfall der Liquorkonzentrationen auf meist therapeutisch ineffektive Werte (60, 62). In der angeführten Arbeit von Modai (122) lag der Verteilungsquotient bei einem Patienten, der an einer Meningokokken-Meningitis litt, zwischen 72 % am 3. und 54 % am 12. Behandlungstag. Thrupp und andere berichten in der akuten Phase einer bak-

teriellen Meningitis über fünf Mal höhere Ampicillin-Liquor-Konzentrationen als in der Erholungsphase (131, 184). Insoweit erscheint es gerechtfertigt, die hohe Dosierung in der Ausheilungsphase beizubehalten und nicht die Dosis zu verringern oder gar von parenteraler auf orale Gabe überzugehen. Friedrich schlägt deshalb sogar die Gabe von Trimethoprim-Sulfamethoxazol im postakuten Stadium der Meningitis vor, da mit diesen Substanzen therapeutisch effektive Konzentrationen selbst bei völlig intakter Blut-Liquor-Schranke erreicht werden (60).

2.1.3 f Zellzahl, Glukose- und Proteinkonzentration des Liquors

Wenn auch die Höhe der Liquorkonzentrationen bei allen Antibiotika stark abhängig ist vom Bestehen einer Meningitis und diese wiederum in den meisten Fällen mit dem Grad der Pleozytose korreliert, so besteht dennoch nicht immer eine Korrelation zwischen Liquorkonzentrationen und Liquorzellzahl. So fand Yogev trotz einer bis zu fünffachen Zunahme der Liquorgängigkeit von Nafcillin unter den Bedingungen einer bakteriellen Ventrikulitis nur eine geringe Korrelation zwischen dem Liquor-Serum-Konzentrationsverhältnis und dem Pleozytosegrad. Im Gegensatz dazu wurde eine hochsignifikante umgekehrte Korrelation zwischen der Nafcillin-Liquorgängigkeit und der ventrikulären Glukosekonzentration gefunden, und zwar unabhängig vom Bestehen einer bakteriellen Meningitis. Somit schien der Übertritt von Nafcillin in den Liquor eng mit den Mechanismen korreliert zu sein, die die Glukosekonzentration des Ventrikelliquors kontrollieren. Zwischen Proteingehalt des Liquors und Nafcillin-Konzentrationen im Liquor fand Yogev keine sichere Korrelation (210).

Über weitere Untersuchungen zur Frage einer Korrelation von Antibiotikaliquorkonzentrationen und Zellzahl, Glukose- sowie Proteingehalt des Liquors siehe ausführlicher unter 5.6.

2.1.4 Liquorzirkulation und Pharmakokinetik von Antibiotika im Liquorraum

2.1.4 a Antibiotikaverhalten unter normalen Zirkulationsverhältnissen

Die normalen Zirkulationswege des Liquors sind hinlänglich bekannt. Das Bewußtsein der Tatsache, daß Liquor beständig produziert und eliminiert wird, ist unentbehrlich, um die Pharmakokinetik von Antibiotika im ZNS zu verstehen. Bei normalen Erwachsenen geschieht dies in einer Menge von 500 ml in 24 Stunden (32, 107, 113, 131).

Der Liquor wird hauptsächlich in den Plexus chorioideus gebildet und fließt durch den 3. Ventrikel und den 4. Ventrikel hinaus in die basalen Zisternen und über die Konvexität. Die Absorption findet im Wesentlichen statt über die Arachnoidalzotten in den größeren Sinus (44, 113, 131). Lösliche radioaktive Substanzen, die lumbal oder in die Cisterna magna eingebracht werden, gelangen nicht retrograd in die Ventrikel, es sei denn, ein Hindernis für den Liquorfluß ist vorhanden (89).

Daraus ergibt sich, daß ein Antibiotikum nach Übertritt in den Liquor innerhalb des Liquorraumes in distaler Richtung transportiert wird. Norrby vermutet deshalb, daß infolge der geschilderten Flußrichtung die Konzentrationen, die man im Ventrikelsystem erhält, mit aller Wahrscheinlichkeit höher seien als jene, die über eine Lumbalpunktion gewonnen würden, da der spinale Liquor an der Zirkulation nur gering teilnehme. Er warnt deshalb auch vor dem alleinigen Gebrauch einer intrathekalen Antibiotikagabe mit unverläßlichen Resultaten (131).

Die Indikation zur Anlage einer externen Ventrikeldrainage ist immer ein Hydrozephalus infolge mangelnder Liquorresorption bzw. Verlegung der Liquorwege, prä- oder postoperativ. Somit ist bei den hier (s. Tab. 2 u. 3) untersuchten Patienten

eine Zirkulationsverlangsamung, -umkehr oder Stase des Ventrikelliquors anzunehmen.

Aus technischen und ethischen Gründen ist es zwar schwierig, die Pharmakokinetik im Liquorraum zu bestimmen, aus den wenigen vorliegenden Untersuchungen von Liquorkonzentrationsverläufen (40, 78) weiß man jedoch, daß Liquorkonzentrationen nach einmaliger Gabe in Form einer Kurzinfusion dem von Chisholm (28) in Tierversuchen gefundenen sog. Gewebsspiegelverlauf weitgehend ähneln (176). Während zur Zeit der Konzentrationsmaxima im Serum nur etwa 20 % davon im Liquor zu finden sind, liegen in der absteigenden Phase des Blutkonzentrationsverlaufs im Liquor in der Regel höhere Werte als im Blut vor.

Auch Morikawa (124) zeigte in seiner Arbeit über die Liquorgängigkeit bei den Penicillinen, daß die Halbwertszeit der Liquorkonzentrationen länger war als diejenige der Serumkonzentrationen. Die Liquor-Serumkonzentrations-Relation wurde bei einem bestimmten Antibiotikum mit jedem Abnahmezeitpunkt mit zunehmenden Zeitabstand größer. Ansteigende Liquorkonzentrationen fand im Gegensatz dazu Strausbaugh nach Bolusgabe und anschließender Dauerinfusion (177).

Üblicherweise werden Liquorkonzentrationen als Absolutwerte in µg/ml angegeben. Da in einigen Fällen die Serumkonzentrationen selbst nach gleicher Dosisgabe sehr verschieden sind und man dennoch erwartet, daß die Konzentration eines bestimmten Antibiotikums im Serum mit derjenigen im Liquor bis zu einem gewissen Grade korreliert, kann die Effizienz einer Passage in den Liquor, also die Liquorgängigkeit, nicht allein durch den Absolutwert der Liquorkonzentration beschrieben werden. Man setzt deshalb die Liquorkonzentrationen in Bezug zur gleichzeitig gemessenen Blutkonzentration und erhält damit einen Verteilungsquotienten, der als Zahl oder auch in % angegeben wird, die sog. Liquor-Serum-Verteilung (124, 176). Diese Liquorgängigkeit in % wird durch die Formel definiert:

% Liquorgängigkeit = Liquorkonzentration : Serumkonzentration x 100 % (177, 178).

Ein derartiger Verteilungsquotient gilt freilich im Sinne eines konstanten Wertes nur unter den Bedingungen einer Dauerinfusion, da er bei Kurzinfusionen mit den verschiedenen Abnahmezeitpunkten variiert (176). Die meisten Autoren gehen davon aus, daß hohe Serumspiegel auch höhere Liquor- und Hirngewebsspiegel erbringen als niedrige Serumkonzentrationen (131, 145).

2.1.4 b Antibiotikaverhalten bei gestörter Liquorzirkulation

Eine akute bakterielle Meningitis kann mit Veränderungen in der zerebrospinalen Liquordynamik, d. h. namentlich mit einem erhöhten intrakraniellen Druck und einem kommunizierenden Hydrozepahlus, vergesellschaftet sein. Diese Veränderungen wurden erstmals von Sheld im Tierexperiment untersucht. Er führte manometrische Infusionsstudien am Subarachnoidalraum von Kaninchen mit experimenteller Meningitis durch. Der maximale Widerstand für die Liquorabsorption aus dem Subarachnoidalraum ins venöse System war bei akuter Pneumokokken-Meningitis deutlich erhöht. Ähnliche Erhöhungen wurden bei experimenteller Escherichia-coli-Meningitis gefunden (163).

Diese gefundene Wiederstandserhöhung bei der Liquorresorption bei bakterieller Meningitis stimmt mit den Ergebnissen anderer, vorwiegend tierexperimenteller Studien überein, bei denen Substanzen von Partikelgröße (Koalin, Blut, kolloidaler Graphit) oder radioaktiv markiertes Humanalbumin in den Ventrikel eingebracht wurden (38, 137, 163, 179, 180).

Offenbar verursacht bei der bakteriellen Meningitis die Ansammlung purulenten Materials (oder später eine gliös-fibröse Reaktion) im Aquädukt, den Foramina, im Subarachnoidalraum oder an den Arachnoidalzotten die Veränderungen in der Ab-

sorption des Liquors mit einer Erhöhung des Widerstandes für die Liquorresorption aus dem Subarachnoidalraum zurück ins venöse System - mit erhöhtem intrakraniellen Druck und Hydrozephalus als Folgen (163). Scheld und Waggener sicherten lichtmikroskopisch die Anhäufung von Leukozyten und eosinophilem Detritus bei experimenteller Meningitis im suprakortikalen Arachnoidalraum (163, 193).

Möglicherweise verhindern Steroide die Entwicklung eines Hydrozephalus, indem sie Adhäsionen und Verklebungen im Subarachnoidalraum (51, 202) und vor allem die Ablagerung entzündlicher Produkte darin bei experimenteller Meningitis vermindern (75, 130, 163). Auf diesem Wege könnten Kortikosteroide möglicherweise den erhöhten Liquorresorptionswiderstand günstig beeinflussen mit entsprechenden Veränderungen der Liquordynamik. So beobachtete auch Scheld in der zitierten Studie, daß sich unter Steroidtherapie die Widerstandswerte denjenigen von nichtinfizierten Tieren annäherten und im Vergleich zu unbehandelten oder nur mit Penicillin behandelten Tieren mit Pneumokokken-Meningitis niedriger waren.

Dennoch bleibt die möglicherweise günstige Rolle von Kortikosteroiden bei bakterieller Meningitis kontrovers. Einige Studien lassen einen sicheren günstigen Effekt von Steroiden bei Pneumokokken-Meningitis vermuten (143, 144), andere wiederum einen indifferenten oder sogar nachteiligen (16, 31, 100, 176). Auch Scheld weist auf mögliche nachteilige Effekte hin, darunter die sekundär verminderte Penetration von Antibiotika über die Blut-Hirn-Schranke (163).

Der Einfluß des intrakraniellen Druckes auf die Liquorbildung ist kontrovers, jedoch zeigen 12 von 15 Studien, die Pollay (136) zitiert, eine Abnahme der Liquorproduktion bei Erhöhung des intrakraniellen Druckes. Signifikant wird dieser Einfluß vor allem ab dem Punkt, da der erhöhte intrakranielle Druck zur Verminderung des zerebralen Perfusionsdruckes führt und damit zur Reduktion der Filtrationsrate in den Plexus (113,

197). Bei experimenteller Subarachnoidalblutung, bei der sich der Absorptionswiderstand erhöht, wurde die Abnahme der Liquorproduktionsrate auf ein Sechsfaches geschätzt (88). Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der Studie von Scheld gefunden (163). Verminderte Liquorresorption und -bildung wiederum werden bei einer Meningitis die Auswaschung von metabolischen Abbauprodukten behindern und damit zu einer Anhäufung von toxischem, bakteriellen oder leukozytärem Material führen. Damit könnte die verminderte Liquorbildung auch den Transport und die Konzentration von Antibiotika im Liquorraum verändern.

Bei der Beurteilung von Liquorkonzentrationen muß berücksichtigt werden, daß im Liquorraum insgesamt keine homogenen Verteilungsverhältnisse bestehen. Der in den Seitenventrikeln produzierte Liquor fließt über den 3. Ventrikel und den Äquadukt in den äußeren Liquorraum und wird vorwiegend an den Pacchioni'schen Granulationen wieder resorbiert. Dieser "turn-over" des Liquors soll 20 bis 30 % des Liquors pro Stunde betragen (32, 107, 113, 176), wobei der lumbale Liquor sich nur in geringem Maße daran beteiligt. Bei verminderter Liquorresorption und zu vermutender konsekutiv verminderter Liquorbildung (s. o.) wird sich diese Umsatzrate entsprechend erniedrigen (z. B. bei Hydrozephalus) (163). Bei Anlage eines liquorableitenden Systems wird sie sich je nach Handhabung, d. h. Ablaßmenge, erhöhen, mit entsprechendem Verdünnungseffekt z. B. auch für Antibiotika.

Angesichts des beschriebenen Liquorstromes ist es bei intralumbaler Applikation eines Antibiotikums keinesfalls gewährleistet, daß es zu einer homogenen Verteilung im Liquorraum kommt. Es kann nicht damit gerechnet werden, daß überall im Liquorraum ausreichende Wirkspiegel erreicht werden. Moellering und Kaiser (89, 123) zeigten z. B., daß intrathekal gegebenes Gentamicin bzw. Tobramycin hohe lumbale Liquorkonzentrationen erreichen, jedoch extrem niedrige ventrikuläre Konzentrationen. Dagegen ergeben sich aus direkten intraventrikulären Instillationen hohe Konzentrationen sowohl im

ventrikulären wie im lumbalen Liquor. Daher resultieren die Empfehlungen, beim Vorliegen einer Ventrikulitis Antibiotika durch Ventrikelpunktion zu instillieren, allein oder zusätzlich zur lumbalen Gabe (87, 89, 123). Norrby empfiehlt dabei auch wiederholte Lumbalpunktionen mit Liquorentnahme, um die Diffusion innerhalb des Liquors zu unterstützen (131).

All diese Beobachtungen zeigen, daß die Pharmakokinetik im ventrikulären Liquor anders ist als im lumbalen (91, 210). Wegen laufender Verdünnung mit antibiotikaarmer Liquorflüssigkeit, die vom Plexus chorioideus gebildet wird, ist die Halbwertszeit von intraventrikulären Antibiotika kürzer als diejenige von lumbal eingegebenen (89). Deshalb und wegen der langsamen und geringen Zirkulation vom Lumbalraum zum zisternalen Raum mit der Tatsache eines entsprechend ausgeprägten Konzentrationsgradienten müssen intraventrikuläre Antibiotika-Konzentrationen bei intralumbaler Gabe inadäquat bleiben.

Wie später in der Diskussion noch näher aufzuzeigen sein wird, spielt der beschriebene Befund der Dissoziation zwischen den Liquorkonzentrationen von lumbalem und Ventrikelliquor eine entscheidende Rolle bei der Interpretation von Liquorkonzentrationsbestimmungen in Abhängigkeit vom Ort der Probeentnahmen, somit auch bei der Beurteilung der Liquorgängigkeit von Antibiotika und letztendlich eine entscheidende Rolle für die Vergleichbarkeit von Ergebnissen.

Die Penetration eines intravenösen Antibiotikums in den Ventrikelliquor ist bestimmt durch seine Passage aus den Kapillaren des Plexus chorioideus in den Ventrikel (und möglicherweise aus den Hirnkapillaren über das Interstitium durch das Ependym). Die Antibiotikum-Konzentration im Ventrikelliquor ist jedoch auf der anderen Seite ebenso abhängig von der Clearance-Rate für das Antibiotikum durch das Ventrikelsystem in den Subarachnoidalraum entsprechend der normalen Liquorzirkulationsrichtung (113, 145, 181, 207). Damit vermindern auf der einen Seite Entzündung, Vernarbung und Ver-

dickung des Chorioidalplexus und der Ependymwände den Transport von Antibiotika aus dem Serum in den Ventrikel, auf der anderen Seite können sich infolge der Hemmung der Liquorabsorption mit dem Erscheinungsbild eines Hydrozephalus (s. a. Drainage-Patienten) höhere Konzentrationen für längere Zeit ergeben.

So erklärte James seinen Befund einer durchgehend höheren Liquorkonzentration von Antibiotikum bei Kindern ohne Shunt- oder Drainage-System durch die Tatsache, daß 34 der 37 Kinder einen Hydrozephalus hatten (87). Eine beträchtliche Streubreite der intraventrikulären Konzentrationen von Antibiotika stellte er fest, wenn ein Shunt oder ein externes Drainage-System vorhanden waren. Die Erklärung lag in der vergrößerten Clearance des Antibiotikums durch die Drainage oder den Shunt und den dadurch bedingten Dilutionseffekt. Als Konsequenz wäre also für Zwecke der Therapie wie auch für Liquorgängigkeitsprüfungen von Antibiotika das Drainage-System unmittelbar vor der i.v.-Gabe und - soweit vertretbar - für die folgenden Stunden zu unterbrechen, um möglichst unverdünnte Ventrikelkonzentrationen zu garantieren (203, 210).

2.1.5 Beziehung zwischen Liquorkonzentration von Antibiotika und therapeutischer Effektivität

Ziel einer erfolgreichen Therapie bakterieller Infektionen des ZNS sind Antibiotika-Konzentrationen in Liquor und Hirngewebe, die den infizierenden Organismus hemmen oder abtöten. Die Konzentrationen sollen also die in vitro-MHK übertreffen (121, 122, 132, 138, 139, 177).

Durch den Vergleich der Liquorkonzentrationen und der minimalen Hemmkonzentrationen von Meningitis-Erregern wird so häufig auf die Effektivität der Therapie geschlossen, mit der Vorstellung, je niedriger die MHK, desto geringer könne die Liquorgängigkeit sein. Unter Einbeziehung von therapeutischem

Index, Serumdosierung, Liquorgängigkeit und MHK hieße dies, daß ein niedriger therapeutischer Index mit dabei notwendig niedrigen Serumspiegeln ausgeglichen würde durch eine um so höhere Liquorgängigkeit und um so niedrigere MHK für einen gegebenen Erreger. Bei solcher Art von Überlegungen bleibt jedoch eine Reihe von Faktoren unberücksichtigt.

Nach Meinung verschiedener Autoren korrelieren die Antibiotika-Konzentrationen im Liquor nicht grundsätzlich mit dem klinischen Ansprechen oder Versagen einer Therapie. Es kommt nicht allein auf die absolute Angabe der erreichbaren Liquorgängigkeit an - die sog. Liquor-Serum-Ratio ist lediglich abhängig vom Zeitpunkt der Abnahme von Liquor und Serum (62) - oder auf die absoluten Werte der erreichbaren Konzentrationen, sondern ebenso auf die antibakterielle Aktivität des Antibiotikums selbst am Ort der Infektion (62, 108, 176).

Abgesehen davon, daß Partialaktivitäten,synergistische Aktivitäten und Faktoren der körpereigenen Abwehr außer acht gelassen werden, erfolgt meist ebenfalls eine schematische Gleichsetzung der minimalen Hemmkonzentrationen in Nährbouillon mit der Aktivität der körpereigenen Flüssigkeit Liquor. Eine derartige Gleichsetzung ist nach Stille und Helm nicht gerechtfertigt (176). Die antibakterielle Aktivität im Liquor ist anders als in bakteriologischen Nährmedien. Es können deshalb gefundene Liquorkonzentrationen streng genommen nicht ohne weiteres zu den in vitro gefundenen MHK für bestimmte Keime in Beziehung gesetzt werden.

Helm untersuchte systematisch die Aktivitäten von Antibiotika in körpereigenen Flüssigkeiten und dabei auch im Medium Liquor. Z. B. lag bei Gentamicin im Liquor eine ausgeprägte Wirkungssteigerung gegenüber Enterobakterien vor. Bei Pseudomonas aeruginosa dagegen kam es zu einem deutlichen Wirkungsverlust im Liquor. Bei Ampicillin waren die Aktivitäten im Liquor fast immer geringer als im Testmedium (77).

Wie angesprochen, wird auch der therapeutische Index eines Antibiotikums Einfluß darauf haben, ob adäquate Liquorkonzentrationen effektiv erreicht werden können. Standarddosen von Antibiotika mit kleiner Spanne zwischen therapeutisch effektiver und toxischer Konzentration können hohe Liquor-Serum-Verhältnisse ergeben, jedoch inadäquate Liquorkonzentrationen zur Behandlung meningealer Keime. Im Gegensatz dazu kann die Gabe großer Dosen von Antibiotika mit hohem therapeutischen Index in Liquorkonzentrationen von weniger als 10 % der Serumkonzentration resultieren und dennoch therapeutisch adäquat sein.

Ermittlung der erreichbaren maximalen und der minimalen Liquorkonzentrationen und die Bestimmung der MHK und MBK für den Keim im ZNS stellen also eine Grundlage für die Bewertung der potentiellen Effizienz eines Antibiotikums dar. Doch hat diese Methode - wie eben erläutert - ihre Beschränkung, da die Antibiotikakonzentration im Liquor die Minimale Hemmkonzentration für das Bakterium überschreiten und dennoch in einem therapeutischen Fehlschlag resultieren kann (108, 145).

So entfalten Antibiotika mit starker Proteinbindungstendenz bei hohem Eiweißgehalt des Liquors - also gerade im Akutstadium einer Meningitis - infolge des hohen eiweißgebundenen Anteils möglicherweise viel geringere Wirkung als die gemessenen Liquorkonzentrationen erwarten lassen, da die meisten Bestimmungsmethoden dazu tendieren, die Gesamtkonzentration, also freie und ungebundene Substanz, zu messen. Man sollte also vernünftigerweise bei allen Liquorkonzentrationen davon ausgehen, daß die Methode die Gesamtkonzentration bestimmt hat und dann den freien Anteil anhand der veröffentlichten Werte für die Proteinbindung abschätzen (142).

Bei der Aktivitätsbestimmung im Liquorraum wird weiterhin zu berücksichtigen sein, daß eine Meningitis in erster Linie eine Infektion der Hirnhäute darstellt und nur zu einem kleinen Teil eine Infektion des Liquorraumes. Es gibt klinische Beobach-

tungen für das Persistieren einer Meningitis in den Hirnhäuten nach Sterilisierung des Liquors. Auch von daher braucht eine gut liquorgängige Substanz noch lange nicht gut geeignet zu sein zur Meningitis-Therapie (176).

Die Auswahl von Antibiotika für die Therapie von Infektionen des ZNS darf also nicht nur auf pharmakologischen Daten bezüglich der Liquorgängigkeit und auf in-vitro-Daten betreffend die antimikrobielle wirksamkeit basieren, sondern auch auf empirischen Daten über die therapeutische Effektivität, d. h. auf klinischen Ergebnissen.

2.2 Beschreibung der Eigenschaften des Piperacillin

2.2.1 Physikalisch-chemische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Stellung unter den Penicillinen

Das Bedürfnis, angesichts des beschriebenen Strukturwandels der bakteriellen Infektionen in der Klinik hin zum gramnegativen Keimspektrum (s. Abschn. 1) noch effektivere und weniger toxische Antibiotika für die Behandlung dieser schweren Infektionen zu entwickeln, hat die Entwicklung einer Anzahl neuerer halbsynthetischer Penicilline mit erweitertem Spektrum und erhöhter Wirkungsintensität stimuliert. Es sind dies Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin sowie das Apalcillin.

Piperacillin ist ein 4-Äthyl-2-3-Dioxopiperazinylcarbonyl-Derivat des Ampicillins. Es liegt als Mononatriumsalz vor, 1 g Piperacillin-Na enthält 2 mval Natrium. Es wirkt bakterizid in der Wachstumsphase der Bakterien (134, 172). Die Serumproteinbindung von Piperacillin liegt mit 21 % deutlich niedriger (96, 134, 172) als die des Penicillin mit 40 bis 50 % (62) und auch die Bindungsraten von Mezlocillin und Azlocillin mit jeweils 30 % (96) bzw. 40 und 60 % (62, 159, 206). Lode et al. fanden für Piperacillin eine mittlere

Serumproteinbindungsrate von 48 % (105).

Tagesdosen von 3 x 4 g werden in der Regel für Erwachsene bei normaler Nierenfunktion als angemessen betrachtet (189). Die mittleren Eliminationshalbwertszeiten für die genannten Penicilline bei normaler Nierenfunktion liegen in ähnlichen Bereichen, nämlich um eine Stunde (10, 96, 105, 106, 134, 159, 189) mit einer Streuung der Angaben für Piperacillin insbesondere zwischen 0,6 und 1,5 Stunden (42, 185). Nach Injektion der Standarddosis von 4 g lagen die entsprechenden Spitzenkonzentrationen je nach Autor zwischen 244 und 412 µg/ml (10, 42, 127, 134, 185).

Die Ausscheidung von Piperacillin erfolgt in antibakteriell aktiver Form überwiegend renal und z. T. biliär (134, 185). Die normale 24-Stunden-Urin-Recovery beträgt zwischen 60 und 89 % je nach Literaturangaben (105, 172, 185,). Über eine Metabolisierung dieses Antibiotikums liegen weder beim Menschen noch tierexperimentell Berichte vor (185). Die Ausscheidung von Piperacillin ist größtenteils abhängig von der Nierenfunktion. Es wird sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden mit Sättigung der tubulären Sekretion bei höheren Dosen und eindeutiger Beziehung zwischen Serumhalbwertszeit und glomerulärer Filtrationsrate bzw. Serumkreatininwert (80, 134, 185). Probenecid (s. 2.1.3 c) erhöht die durchschnittliche Serumspitzenkonzentration und die Serumhalbwertszeit jeweils um ca. 30 % (185).

Von den derzeitverfügbaren Penicillinderivaten besitzt Piperacillin das breiteste antimikrobielle Spektrum und die größte Aktivität besonders im gramnegativen Bereich und erfaßt wichtige Erreger nosokomialer Infektionen, einschließlich Pseudomonas aeruginosa und Anaerobier. Es eignet sich auch zur Behandlung schwerer bakterieller Infektionen in der Intensivmedizin unter Einschluß zahlreicher Problemkeime (5, 64, 69, 71, 80, 94, 96, 109, 134, 161, 172, 173, 183, 189, 201, 205).

Bezüglich der Häufigkeit von Nebenwirkungen gleicht es dabei den übrigen Penicillinen (42, 84, 173, 183, 205).

Einen Überblick über die Stellung des Piperacillins bezüglich seiner antibakteriellen Aktivität im Vergleich zur Gruppe der Ureidopenicilline und gegenüber Ampicillin sowie Apalcillin gibt Tab. 1 auf der nächsten Seite. Gegen penicillinasebildende Staphylokokken sind Piperacillin und die Acylureidopenicilline unwirksam (29, 64, 69, 76, 172, 188, 206).

2.2.2 Aktivitätsspektrum im Serum

Die Wirksamkeit eines Chemotherapeutikums und umgekehrt die Empfindlichkeit des Mikroorganismus gegenüber diesem wird relativ in Abhängigkeit von den unter normaler Dosierung im Makroorganismus erreichbaren Konzentrationen sowie der sog. therapeutischen Breite des betreffenden Chemotherapeutikums definiert. Die Wirkspiegel müssen deutlich höher liegen als die zur Erzielung einer vollständigen Hemmung des Wachstums der Keime gerade notwendige minimale Konzentration, die sog. minimale Hemmkonzentration MHK (96). Die MHK wird als die niedrigste Konzentration des Antibiotikums definiert, die das Wachstum von Kolonien auf dem Agar sichtbar verhindert (36).

Wie schon angesprochen, gilt als Regel einer erfolgreichen Therapie bakterieller Infektionen des zentralen Nervensystems die Verwendung von Antibiotika, die die Blut-Liquor- bzw. Blut-Hirn-Schranke durchdringen und Konzentrationen im Liquor bzw. Hirngewebe produzieren, die den infizierenden Organismus hemmen oder abtöten. Somit besteht auch hier das Ziel, die in-vitro-MHK oder gar MBK (minimale bakterizide Konzentration) der betreffenden Keime zu übertreffen, obwohl die Liquorantibiotikakonzentrationen nicht einheitlich weder mit der klinischen Heilung noch mit einem Therapieversagen korrelieren (121, 122, 132, 138, 139, 170). Dabei kommt es, wie ebenfalls

Tab. 1

Stellung des Piperacillins bezüglich seines Wirkungsspektrums innerhalb der halbsynthetischen Penicilline (nach 96, 172 , modifiziert nach Lode, pers. Mitteilung)

	Staph. o. Penicillinase-bildung	Staph. m. Pen.-bildung	Pneumo-, Strepto-, Meningokokken	Enterokokken	H.infl.	E.coli	Klebsiella	Proteus mirabilis	Proteus vulgaris	Serratia marcesc.	Citrobacter	Enterobacter	Ps. aerug.
Ampicillin	++	Ø	++	++	++	++	Ø	++	+	Ø	Ø	Ø	Ø
Mezlocillin	+	Ø	++	++	++	++	+	++	++	+	++	+	+
Piperacillin	+	Ø	++	++	++	++	+	++	++	+	++	+	++
Azlocillin	+	Ø	+	++	++	+	Ø	++	+	Ø	+	Ø	++
Apalcillin				+		++	+	++	++	Ø	++	+(+)	++

in 2.1.5 bereits ausführlich dargestellt, nicht auf die absoluten Werte der erreichbaren Liquorkonzentrationen an, sondern auf die antibakterielle Aktivität des Antibiotikums gegen die Zielorganismen selbst, welche eben durch die jeweilige MHK ausgedrückt wird.

Gegenüber einer Gesamtzahl von immerhin 18.340 klinischen Isolaten fand Clark eine Hemmung von 80 % schon bei einer Konzentration von 8 µg/ml Piperacillin, 90 % der Gesamtzahl seiner Isolate wurden von 32 µg/ml erfaßt (29). Fordert man also für prophylaktische Zwecke eine Hemmung möglichst vieler klinisch relevanter Keime, also z. B. 80 bzw. 90 %, so kann dies - wie diese Ergebnisse Clarks zeigen - nur bei einer Konzentration von mindestens 8 bzw. 32 µg/ml gelingen, wobei - ohnehin abgesehen von Staphylokokkus aureus - immer noch vereinzelte Keime von E. coli, indolpositiven Proteus, Serratia marcescens, Enterobacter, Klebsiellen, Bacteroides fragilis und auch vereinzelt P. aeruginosa bei 8 µg/ml, und bei 32 µg/ml die eben aufgezählten außer P. aeruginosa das angestrebte Ausmaß der Hemmung nicht erreichen und für prophylaktische Zwecke nur unvollständig gehemmt werden.

Bei der Konzentration von 32 µg/ml wurden in der angeführten Arbeit von den klinisch wichtigsten gramnegativen Spezies mehr als 80 % gehemmt. Von Interesse war dabei die hohe Aktivität gegen P. aeruginosa und Klebsiella, indem bei dieser Konzentration 90 % der Pseudomonaden und 80 % der Klebsiellen erfaßt wurden.

Bei einer Konzentration von nur 1 µg/ml werden Proteus vulgaris und mirabilis und vor allem H. influenzae, N. meningitidis sowie S. pneumoniae und Streptokokken der Gruppe A mit großer Sicherheit, d. h. zu mehr als 80 % gehemmt. Bei der zuletzt genannten Keimgruppe handelt es sich dabei um die typischen Erreger der natürlicherweise vorkommenden Meningitis. Für das dem Piperacillin verwandte Mezlocillin haben Friedrich (62), Hoffmann (81), Llorens-Teroll (104) und Modai (121)

die therapeutische Effektivität bei entsprechenden Meningitisfällen bereits nachgewiesen.

Eine erreichbare Mindestkonzentration von 32 µg/ml wäre andererseits durchaus ausreichend für die Hemmung des Großteils (80 % und mehr) der Keime des auf Intensivstationen vorherrrschenden vorwiegend gramnegativen Erregerspektrums einschließlich Gentamicin-resistenter Pseudomonaden und Bacteroides fragilis. Allerdings würden erst bei der hohen Konzentration von 128 µg/ml alle aufgelisteten Erreger mit größter Sicherheit erfaßt, außer vereinzelten Serratia marcescens- und Klebsiella-Arten sowie Ampicillin-resistenten Coli- und Gentamicin-resistenten Pseudomonasstämmen (29, 34, 69, 71, 109, 161, 173, 201).

2.2.3 Beurteilung der Aktivität im Medium Liquor

Wie bereits im Abschnitt 2.1.5 ausführlich auseinandergesetzt, ist die schematische Gleichsetzung von minimalen Hemmkonzentrationen in verschiedenen Medien nicht zulässig. Gefundene Liquorkonzentrationen erlauben nicht ohne Weiteres durch Vergleich mit den in Nährbouillon oder Serum bestimmten MHK Rückschlüsse auf die Wirksamkeit von Antibiotika im Liquor.

Andererseits liegen vergleichende Untersuchungen zur unterschiedlichen antibakteriellen Aktivität des Piperacillins in den Medien Serum und Liquor, wie sie Stille und Helm für andere Antibiotika durchführten (ausgedrückt in unterschiedlichen MHK in beiden Medien), in der Literatur nicht vor. Die Untersuchungen zur Liquorgängigkeit der Acylureidopenicilline und anderer Antibiotika (42, 62, 67, 81, 91, 92, 104, 111, 121, 122, 124, 178) beschränken sich auf die Messung der erreichten absoluten Liquorkonzentrationen und ermöglichen keine Beurteilung der antibakteriellen Wirkung in diesem Medium etwa durch Bestimmung der MHK für die isolierten Meningitiskeime im Liquor selbst. Auch Dickinson (42) bestimmte

die MHK des Piperacillins für die bei seinen Meningitiskranken isolierten Pseudomonas aeruginosa und F. meningosepticum, die mit 3,1 und 1,5 µg/ml relativ niedrig zu liegen scheinen (wobei es sich allerdings um wenige Einzelisolate handelt), in Bouillon, nicht in Liquor.

Somit wird also die letztendlich tatsächliche antibakterielle Aktivität des Piperacillins im Liquor weiterhin durch Vergleich der gemessenen Liquorkonzentrationen mit den in einer Verdünnungsreihe von Nährbouillon bestimmten jeweiligen MHK für verschiedene Keime wenigstens nach Unterschieden in der Dimension geschätzt werden müssen. Allerdings könnte man zumindest über die Bakterizide des Piperacillins in Liquor durch eine Liquorverdünnungsreihe mit festen Inokula auf einfache Weise Auskunft erhalten (69, 79, 96, 173, 201).

Auch Konzentrationsbestimmungen von Antibiotika über Standardreihen oder im Mikrobioassay müssen in einem Medium durchgeführt werden, das mit der zu untersuchenden Körperflüssigkeit identisch oder ihr zumindest ähnlich ist, speziell was pH- und Proteingehalt betrifft. Bei einigen Antibiotika (z. B. Gentamicin) führen schon ganz geringe Unterschiede (0,1) im pH von Standardlösung und Probe zu erheblichem Verlust an Genauigkeit (39, 48). Der Unterschied, der durch Gebrauch von proteinhaltigen Standardlösungen zustandekommt, hängt wiederum von dem entsprechenden zu testenden Antibiotikum ab. Z. B. werden stark proteingebundene Antibiotika (Fucidinsäure 97 %, Cloxacillin 95 %) mehr davon betroffen sein, als jene mit niedriger Proteinbindung (Ampicillin 18 %). Andere Körperflüssigkeiten als Serum, vor allem solche mit einem niedrigen Proteingehalt wie z. B. Liquor, können schon deshalb nicht gegen eine Standardreihe mit Serum getestet werden. Wenn die Konzentration der Probe es erlaubt, sollte sie in Puffer verdünnt und gegen Standardreihen mit Puffer getestet werden (142).

Standardlösungen für Serumkonzentrations-Bestimmungen sollten aus Serum hergestellt werden, vorzugsweise aus antibiotikafreiem, gepooltem Humanserum von Spendern. Standardlösungen für Konzentrationsbestimmungen anderer Körperflüssigkeiten wie Liquor können gewöhnlich in Puffer hergestellt werden, da ihr Proteingehalt oft niedrig ist (142). Versuche für die Standardkonzentrationen von Mezlocillin in Liquor im Vergleich zu Phosphatpuffer-Kochsalzlösungen haben nur geringe Abweichungen ergeben, die im Bereich des Fehlers der Methode lagen (62, 176). Die gleichen Erfahrungen machten mit anderen Antibiotika Strausbaugh (177), Dickinson (42) und Sande (157).

2.3 Bisherige Untersuchungen zur Liquorgängigkeit des Piperacillins

Wegen der begrenzten Toxizität und angesichts des breiten Wirkungsspektrums werden die halbsynthetischen Penicilline häufig für Liquorgängigkeitsprüfungen auf der Suche nach therapeutischen (62, 81, 111, 121, 178) bzw. prophylaktischen (60, 62) Anwendungsmöglichkeiten ausgewählt. Die Prüfung erfolgt dabei in Fällen von Virusmeningitis (81, 122) oder - sofern die Empfindlichkeit der verursachenden Erreger, wie N. meningitidis, nachgewiesen wurde - sogar bei Kranken mit eitriger Meningitis (42, 49, 62, 104, 111, 121, 178, 210). Ausführliche Untersuchungen in dieser Hinsicht liegen für Mezlocillin vor (62, 81, 104, 121, 122).

Von daher gesehen könnte auch Piperacillin in der Prophylaxe oder gar Therapie gramnegativer bakterieller Meningitis wertvoll sein, vorausgesetzt, man könnte nachweisen, daß es in ausreichendem Maße in den Liquor übertritt. Nach Aussage von Norrby besitzen jedoch alle Mitglieder der Gruppe der Beta-Lactam-Antibiotika nur eine geringe Penetrationsfähigkeit, wenn keine Entzündungsreaktion vorhanden ist (131). Aus diesem Grunde auch hält Friedrich Mezlocillin sowohl zur Rezidivprophylaxe wie auch zur perioperativen neurochirurgischen

Infektionsprophylaxe für ungeeignet (62). Für Piperacillin gibt es nur wenige Mitteilungen zur Liquorgängigkeit.

Dickinson (42) untersuchte vier Patienten mit gramnegativer Meningitis bezüglich der Penetration von Piperacillin in den Liquorraum. Bei drei Patienten handelte es sich um eine Pseudomonas aeruginosa-Meningitis, in einem Fall war der Erreger Flavobacterium meningoseptium. Zwei dieser Meningitis-Patienten wurden von ihrer Infektion geheilt. Der Liquor eines Patienten mit Pseudomonas-Meningitis war bereits nach 24 Stunden Behandlung steril. Einer der Patienten hatte eine rezidivierende Pseudomonas-Meningitis nach neurochirurgischer Revision einer Liquorfistel. Bei insgesamt fünf Piperacillin-Behandlungen bei ihm kam es jedoch jeweils zu einem Rückfall innerhalb zwei bis zwölf Tagen nach Beendigung der Therapie.

Die Serum- und Liquorkonzentrationen von Piperacillin wurden bei diesen Meningitis-Patienten unter den Bedingungen einer Dauerinfusion in einer Dosierung zwischen 324 bis 436 mg/kg Körpergewicht am Tag gemessen. Der mittlere Piperacillinkonzentrationen im Liquor nach 24 Stunden Dauerinfusion war 23 µg/ml und die Liquorgängigkeit betrug im Durchschnitt 32 %. Die mittlere Liquorgängigkeit am 2. und 3. Tag der Dauerinfusion war 24 und 20 % bei drei Patienten, bei denen Liquorproben in diesen Zeitabständen gewonnen wurden. Auch Piperacillin-Liquorkonzentrationen, die zu einem späteren Zeitpunkt der Therapie bestimmt wurden, waren nach Aussage Dickinsons noch adäquat. Die Liquorspiegel bei den zwei Patienten, die von der Meningitis geheilt wurden, waren 31 und 21 µg/ml am 10. Tag der Dauerinfusion. Die Piperacillinkonzentrationen im Liquor von Patienten mit akuter Meningitis erreichte also fast ein Drittel der Konzentrationen im Serum.

Somit erreicht Piperacillin, intravenös appliziert, nach Meinung Dickinsons Liquorkonzentrationen, die die MHK für die meisten empfindlichen Keime überschreiten. Er nimmt an, daß auch während der Ausheilungsphase der Meningitis bemerkens-

werte Mengen von Piperacillin weiterhin im Liquor vorhanden seien. Piperacillin durchdringe seiner Meinung nach entzündete Meningen genauso gut wie andere Penicillin-Antibiotika.

Auf der anderen Seite ist bezüglich der getesteten Empfindlichkeit der gefundenen Erreger das Vorliegen von individuellen Isolaten mit auffallend niedrigen minimalen Hemmkonzentrationen (ohne Angabe des prozentualen Anteils kumulativer Hemmung) in Rechnung zu stellen. Es werden MHK von nur 3,1 µg/ml bei zwei und 1,5 µg/ml bei einem Stamm von Pseudomonas aeruginosa sowie 6,2 µg/ml bei dem Patienten mit Flavobacterium meningosepticum angegeben.

Dickinson sieht sogar einen möglichen Vorteil des Piperacillin bei der Behandlung von Meningitiden, die durch gramnegative Keime verursacht würden, da die meisten klinischen Isolate durch 12,5 µg/ml oder weniger Piperacillin gehemmt würden (19, 120, 188). Einschränkend muß hier jedoch darauf hingewiesen werden, daß sich Dickinson dabei auf Untersuchungen zur in-vitro-Aktivität des Piperacillin im Medium Bouillon bezieht, dies auch bei der Testung der Meningitiserreger.

Im Gegensatz zu diesen günstigen Werten bei Dickinson berichteten Shishido und Matsumoto (171) über Piperacillin-Liquor-Konzentrationen von lediglich 1,0 bis 6,7 µg/ml bei einem Patienten mit Haemophilus influenzae-Meningitis, dem Kurzinfusionen von 74 mg/kg KG in Sechs-Stunden-Abständen verabreicht wurden. Diese Unterschiede im Vergleich zu den Ergebnissen Dickinsons wie auch die Streubreite der eben genannten Werte können jedoch auch auf die Tatsache der intermittierenden Infusionen zurückgeführt werden.

Ähnlich niedrige Liquorspiegel fand Morikawa, der in einem Kaninchenmodell durch Inokulation von Staphylokokkus aureus in die Zisterna magna die Liquorgängigkeit verschiedener

semisynthetischer Penicilline prüfte. Die Liquorkonzentration bzw. das Liquor-Serum-Verhältnis 1/2 und 1 Stunde nach intravenöser Injektion von immerhin 100 mg/kg Körpergewicht betrugen für Piperacillin nur 3,5 µg/ml bzw. 9,7 % und 2,0 µg/ml bzw. 17,1 %. Bei Mezlocillin waren die entsprechenden Werte 8,5 µg/ml bzw. 10,0 % und 7,3 µg/ml bzw. 35,5 % (124).

Die Liquorgängigkeit von Piperacillin wurde somit bisher nur an Patienten oder Tieren mit manifester bakterieller Meningitis untersucht. Studien über seine Pentrationsfähigkeit in den Liquorraum unter verschiedenen anderen Graden einer Störung der Blut-Liquor-Schranke wie etwa unter prophylaktischer Zielsetzung (z. B. präoperativ bei intakter BLS oder postoperativ bei leicht gestörter Schrankenfunktion) oder auch bei viraler Meningitis als Modell einer Schrankenstörung liegen nicht vor. Auch Serienbestimmungen der Liquor- und Serumkonzentrationen bei liegender externer Ventrikeldrainage, wie sie Friedrich et al. (62) bei Mezlocillin durchführten, wurden für Piperacillin bisher nicht vorgenommen.

Grundsätzlich auch sind die oben aufgezählten, bisher bekannten Untersuchungen über Liquorkonzentrationen von Piperacillin nur sehr begrenzt aussagefähig und untereinander vergleichbar, da aus den Ergebnissen wegen Unterschieden in Dosierung (mg/kg Körpergewicht), Applikationsart (Dauerinfusion, Kurzinfusion), Bestimmungsmethoden (Abnahmeort lumbal, Abnahmezeitpunkt und -häufigkeit) sowie Patientengut (Meningitiden mit verschiedenen Erregern) bei ohnehin kleiner Patientenzahl - bei Morikawa handelt es sich außerdem um ein Tiermodell - keine repräsentativen Angaben über die Liquorgängigkeit abgeleitet werden können.

3. MATERIAL UND METHODE

3.1 Patienten

Die Liquorgängigkeitsbestimmung für Piperacillin wurde in der vorliegenden Arbeit an insgesamt zehn Patienten mit externer Ventrikeldrainage (EVD) und vier Patienten mit lumbaler Drainage (LD) durchgeführt. Bei Patient Nr. 12 wurde eine einmalige Lumbalpunktion zur Bestimmung des Liquorspiegels vorgenommen.

Je nach Art des vorliegenden liquorableitenden Systems bzw. Herkunft der verwendeten Liquorproben lassen sich somit zwei Hauptgruppen bilden, die in den Tabellen 2 und 3 zusammengefaßt sind (S. 40 b,c,d). Sie geben einen Gesamtüberblick über die Patientenkennzeichen, einschließlich der Liquorbefunde und Diagnosen, die Dosierung sowie die bei jedem einzelnen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten nach Infusion gemessenen Serum- und Liquorkonzentrationen. In der Gruppe I wurde dabei für den Patienten Nr. 8 eine zusätzliche Bestimmung unter der erhöhten Dosis von 3 x 6 g Piperacillin i. v. durchgeführt, in der zweiten Gruppe der Patienten mit lumbaler Drainage wurde diese Dosierung bei dem Patienten Nr. 16 angewandt.

Die Indikation zur Anlage einer Liquordrainage war in der ersten Gruppe in sieben Fällen ein Verschlußhydrozephalus, in zwei Fällen ein Hydrocephalus aresorptivus. Bei Patient Nr. 2 handelte es sich um eine Wundhöhlendrainage mit Anschluß an das Ventrikelsystem.

Bei zwei Patienten der Gruppe mit Lumbaldrainage war ein chromophobes Hydrophysenadenom transsphenoidal entfernt und die Drainage routinemäßig postoperativ zur Vermeidung der Ausbildung einer Liquorfistel im Bereich des Zugangsweges angelegt worden. Bei zwei Patienten dieser Gruppe mit Zustand nach Schädel-Hirntrauma (Fall 16) bzw. nach Tumoroperation mit Wundinfektion (Fall 15) war das Ziel der Drainage, eine

manifeste postoperative Fistel zum Verschluß zu bringen.

Zwei Fälle mit nicht glaubhaft hohen Piperacillin-Liquorkonzentrationen bei massenhafter Erythrozytenbeimengung zum Liquor wurden von vorneherein nicht in die Studie aufgenommen, da anzunehmen war, daß diese Konzentrationen durch das im Rahmen der Blutung direkt in den Liquor übergetretene antibiotikahaltige Serum zustande gekommen waren.

Die genannten Übersichtstabellen enthalten auch Angaben über die gleichzeitige Gabe anderer Antibiotika oder Steroide wie auch teilweise über die computertomographisch zum Zeitpunkt der Konzentrationsbestimmung festgestellte Ventrikelweite. Soweit computertomographische Kontrollen dabei durchgeführt wurden, waren die Ventrikel - wie aufgrund der Indikation zur Anlage der Drainage zu erwarten - stets eng, höchstens jedoch mittelgradig erweitert. Bei gleichzeitiger Gabe anderer Antibiotika oder bei Bestimmung der Piperacillinkonzentrationen ein bis zwei Tage nach Absetzen derselben mit der Möglichkeit des Vorhandenseins von restlichen Spuren in Liquor und Serum wurde namentlich im Falle der Aminoglykoside (Amikacin, Netilmicin und Tobramycin) den Ansätzen zur Liquorkonzentrationsbestimmung eine 3 - 4 %ige NaCl-Lösung zugegeben, um die Aminoglykoside zu inaktivieren. Die zu diesem Effekt grundlegenden Arbeiten finden sich bei Deacon (39), Nilsson (129), Rubenis (152), Schoutens (166) und Shanson (169).

Derartige Maßnahmen waren im Fall 10 (gleichzeitige Gabe von Flucloxacillin) nicht erforderlich, da sämtliche Untersuchungen mit Sarcina lutea als Testkeim durchgeführt wurden, welcher auf dieses Antibiotikum ausreichend unempfindlich ist. Niereninsuffiziente Patienten fanden sich in der Studie nicht, sowohl nach dem Kriterium des Serumkreatinins wie auch der Kreatinin-Clearance.

Tab. 2 Übersicht Patientengruppen I und II

I Externe Ventrikeldrainage 3 x 4 g i. v.

Pat. Nr.	Name	Alter	Geschl.	Diagnose	Entn.-Ort	Liquorbefund Zellen/3	Gluk. mg%	Eiw. mg%	Erys	Tage p.o.	Wiev. Inf.	Dosierung (pro kg KG)	Ste-roide	andere Antibiot.	Ventr.-weite	Minuten postinf.	Konz. µg/ml Liquor	Serum	V/S in%
1	B.H.	43	m	SAB mit Verschlußhydroz.	evd	2473	115	78	mass.	3	3.	3 x 4 g (53,3 mg)	+	Ø		75	1,00	66	1,5
																120	1,11	25	4,4
																240	0,93	2,7	34
																6 h	0,79	0,3	
2	I.R.	31	m	Histiozytom-rezidiv mit Hirnabszeß	evd	1144		200	+	5	3.	3 x 4 g (57 mg)	+	Amikacin	eng	45	2,00	49	4,0
					LP					8	15.					150	1,60	18	8,8
																	3,40		
3	S.A.	58	m	Kleinhirnmetastase mit Verschluß-hydrozeph.	evd	14		12	keine	3	10.	3 x 4 g (50 mg)	+	Ø	eng	30	0,99	64	1,5
																90	1,13	49	2,3
																150	0,94	13,7	6,8
																210	0,88	7,9	11,1
																51/2h	0,87		
4	R.E.	70	w	SAB mit H.aresorpt.	evd	26	92	62	viele	4	4.	3 x 4 g (54,7 mg)	Ø	Netilmicin		60	7,70	36	21,3
																120	3,50		
																180	1,70	3,1	55
																5 h	2,10		
																7 h	1,20	2,4	50
5	M.P.	37	m	SAB mit Verschlußhydr. (minim.Blutg.im Äquaduktbereich)	evd	10	99	8,4	wenig	3	2.	3 x 4 g (57,9 mg)	Ø	Netilmicin	mittel-gradig erweit.	120	< 0,1	4,25	
																250	0,66	6,4	10,3
6	S.H.	51	m	Akustikusneur. m. Verschluß-hydrozeph. inf. Hämatozephalus	evd	670	217	565	mass.	3	6.	3 x 4 g (50 mg)	+	Ø	eng	90	< 0,1	55,1	
																150	12.90	24.5	52
7	P.M.	24	w	Medulloblastom m. Verschl.-hydrozeph.	evd	160	78	81	wenig	10	7.	3 x 4 g (72,7 mg)	Ø	Tobramycin		60	< 0,1	119	
																120	1,45	58,6	
																230	<0,2	15,7	<1,2
																6 h	<0,2	4,7	<4,2

Tab. 2 - Forts.

Pat. Nr.	Name	Alter	Geschl.	Diagnose	Entn.-Ort	Liquorbefund Zellen/3	Gluk. mg%	Eiweiß mg%	Erys	Tage p.o.	Wiev. Inf.	Dosierung (pro kg KG)	Steroide	andere Antibiot.	Ventr.-weite	Minuten postinf.	Konz. µg/ml Liquor	Serum	V/S in%
8	S.E.	57	w	Akustikus-neurinom m. Verschluß-hydrozeph.	evd	2	33	16	keine	5	6.	3 x 4 g (57,1 mg)	+	Ø	eng	75	2,0	78	2,5
																135	1,8	36	5
																195	1,3	17	7,6
																5h15	0,8	5,4	14,8
9	M.I.	50	w	SAB mit H.aresorpt.	evd	4	85	115	keine	14	3.	3 x 4 g (72,7 mg)	Ø	Ø		90	4,4	84	5,2
																150	3,0	49	6,1
																210	5,2	31	16,7
																51/2h	2,6	14	18,5
10	B.R.	42	w	Angioblutg. m. Ventr.-Einbruch	evd	5760	3	776	viele	7	14.	3 x 4 g (93 mg)	+	Flucloxacillin		120	< 0,1	30,4	<0,6
II	Externe Ventrikeldrainage 3 x 6 g i. v.																		
11 (=8)	S.E.	57	w	s. o.	evd	8	133	47	keine	6	9.	3 x 6 g (85,7 mg) (vorher 3x4g)	+	Ø	eng	75	3,8	104	3,6
																135	3,1	55	5,6
																195	1,6	28	5,7
																5h15	1,3	9	14,4

Tab. 3 Übersicht Patientengruppen III und IV

III Lumbaldrainage 3 x 4 g i. v.

Pat. Nr.	Name	Alter	Geschl.	Diagnose	Entn.-Ort	Liquorbefund Zellen/3	Gluk. mg%	Eiw. mg%	Erys	Tage p.o.	Wiev. Inf.	Dosierung (pro kg KG)	Steroide	andere Antibiot.	Ventr.-weite	Minuten postinf.	Konz. µg/ml Liquor	Serum	L/S in%
12	H.M.	73	w	Low Pressure Hydrozeph.	LP	2	117	189	wenig	2	1.	3 x 4 g (66,6 mg)	Ø	Amikacin		105	< 0,1	61	
13	P.W.	54	m	Hypophysen-adenom	ld	4200	94	208	viele	1	3.	3 x 4 g (47 mg)	+	Ø		60	5,1	87	5,8
																120	5,0	32	15,6
																240	10,8	11,3	
																6 h	3,5	2,5	
14	M.C.	52	w	Hypophysen-adenom	ld		99	30	viele	3	10.	3 x 4 g (50 mg)	+	Ø		30	3,8	78	4,8
																105	7,7	36	21,3
																240	6,8	28	
																5h45	4,3	7,3	
15	V.M.	27	m	Astrozytom, Wundinfekt. u.p.o.Fistel	ld	768	44	107	keine	20	1.	3 x 4 g (54,7 mg)	Ø	Ø		120	20,0	14,1	
																180	21,0	8,9	
																5 h	16,0		

IV Lumbaldrainage 3 x 6 g i. v.

15	T.G.	51	m	SHT, p. o. Liquorfistel	ld	88	53	126	keine	18	8.	3 x 6 g (92,3 mg)	Ø	Tobramycin		60	9,0	58,3	15,4
																120	6,4	46,5	13,7
																240	8,3	24,1	34,4
																6 h	4,6	7,0	
																8 h	1,8	4,4	

Abkürzungen Tabellen 2 und 3:
SAB = Subarachnoidalblutung
H. aresorpt. = Hydrozephalus aresorptivus
evd = externe Ventrikeldrainage
ld = lumbale Drainage
Akustikusneur. = -neurinom
mass. = massenhaft

3.2 Methode

Piperacillin wurde mit der üblichen Standarddosis von 4 g in einer Kurzinfusion über 20 Minuten zu einem festgelegten Zeitpunkt über einen zentralvenösen Katheter verabreicht. Die Konzentrationsbestimmungen in Liquor und Serum wurden beim Großteil der Patienten nach mindestens der dritten Kurzinfusion vorgenommen, außer bei den Patienten Nr. 12, 15 und 5 (erste bzw. zweite Infusion). Das Intervall zwischen den Kurzinfusionen betrug acht Stunden. Die auf das Körpergewicht bezogene Dosis lag zwischen 47 und 93 mg/kg Körpergewicht.

Die Liquordrainage wurde mit Gabe der Infusion, soweit vertretbar, für acht Stunden abgeklemmt, mindestens für vier Stunden. Die im Abschnitt 2.1.5 c geschilderte zusätzliche beträchtliche Streubreite der intraventrikulären Liquorkonzentrationen unter einem liquorableitenden System sollten dadurch vermieden werden. Bei Abnahme der Liquorproben wurden 1,0 ml verworfen, darauf 0,5 ml mit einer neuen Spritze entnommen und für die Bestimmung verwendet. Diese Prozedur garantierte, daß Ventrikel- bzw. Lumballiquor und nicht der Inhalt des Kathetersystems zur Bestimmung verwendet wurden.

Massiv blutiger Liquor wurde infolge des zu erwartenden hohen Antibiotikagehaltes durch das beigemengte Serum nicht verwertet. Für die Blutentnahmen wurde der nicht für die Infusion benutzte Arm gewählt.

Bei den Patienten Nr. 3 und 14 wurden die ersten Proben unmittelbar nach Beendigung der Infusion (30 Minuten nach Beginn) entnommen, in den übrigen Fällen meist in dem Zeitraum zwischen 45 und 75 Minuten nach Infusionsbeginn. Auch die Probeentnahmen im weiteren Verlauf wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während der gesamten Dosierungsperiode vorgenommen, da eine rigorose Festlegung auf für alle Patienten fixe Abnahmezeitpunkte unter den Bedingungen einer Intensivstation organisatorisch nicht möglich war. Aus diesem Grunde

erfolgte die im Abschnitt 4 näher beschriebene Zusammenfassung der Abnahmezeitpunkte in Abschnitten von 15 Minuten. Im Fall Nr. 16 erfolgte eine Bestimmung unmittelbar bei Beginn der nächsten Infusion.

Nebenwirkungen während und nach der Infusion traten nicht auf. Bei den Patienten wurden während und nach der wiederholten Piperacillin-Infusion die üblichen Laboruntersuchungen der Intensivstation durchgeführt, allerdings erhielt kein Patient die Infusionen über einen längeren Zeitraum als fünf Tage. Interessanterweise trat im Fall Nr. 8 während der Piperacillin-Gabe, selbst unter der erhöhten Dosis von 6 g, eine Pseudomonas-Pneumonie auf.

3.3 Mikrobiologische Methode

Die Konzentrationen von Piperacillin wurden mikrobiologisch mit der Agar-Lochplattentechnik entsprechend den Beschreibungen von Grove und Randall (72), Reeves (142) und Bennett (17) bestimmt. Als Testorganismus diente Sarcina lutea (ATCC 8340), der in den verwendeten Müller-Hinton-Agar nach Abkühlen auf 38° C in einer Keimdichte von ungefähr 10^5/ml eingegeben wurde. Benutzt wurden mit dem genannten Agar beschichtete Platten mit Glasboden und einer Kantenlänge von 36 cm, in welche 36 Löcher von 8 mm Durchmesser gestanzt wurden.

In die Löcher wurden jeweils 100 µl einer Standardverdünnungsreihe von Piperacillin in gepooltem, antibiotikafreiem Liquor mit Konzentrationen von 16, 8, 4, 2, 1 und 0,5 µg/ml einpipettiert. Jeder Wert wurde dreifach bestimmt, gleiches galt für die zu testenden Proben. Die Verdünnungsreihe für die Serumproben wurde mit gepooltem antibiotikafreiem Humanserum hergestellt. Die Standardkonzentrationen von Piperacillin betrugen dabei 160, 80, 40, 20, 10 und 5 µg/ml. In die jeweils übrigen 18 Löcher der Agar-Platten wurden jeweils sechs der zu bestimmenden Liquor- bzw. Serumkonzentrationen ebenfalls in

dreifacher Eingabe einpipettiert. Die Proben und Standards wurden in verteilten Positionen auf der Lochplatte gemessen.

Eine Standardverdünnungsreihe wurde hergestellt, wann immer Proben bestimmt werden sollten. Die Standards wurden dabei zur gleichen Zeit wie die Proben eingelagert und untersucht. Entsprechend der in Abschnitt 2.2.4 dargelegten Forderungen wurden somit die Standardreihen mit demselben Medium hergestellt, das der zu untersuchenden Körperflüssigkeit entsprach.

Unmittelbar nach Entnahme wurde das Blut zentrifugiert, das Serum abgehoben, und Serum- und Liquorproben wurden bis zur Konzentrationsbestimmung bei - 20° C eingefroren oder direkt bestimmt. Zur Bestimmung wurden die probenbeschickten Platten bei 37° C für 18 Stunden bebrütet und die entstandenen Hemmhofdurchmesser mittels einer Schublehre in zwei zueinander senkrecht stehenden Durchmessern ausgemessen. Damit wurde für die Standardkonzentrationen mittels eines Rechenprogramms die Standardgerade berechnet und auf semilogarithmischem Papier aufgetragen. Der Variationskoeffizient der Methode war bei allen Bestimmungen größer als 0,98.

Da jede Probe im Parallelansatz dreimal bestimmt wurde, wurden aus diesen Mehrfachmessungen der Hemmhöfe der Konzentrationen die Mittelwerte gebildet und damit die zu bestimmenden Konzentrationen in Serum bzw. Liquor an den entsprechenden Standardkurven aufgesucht und durch Interpolation auf dem halblogarithmischen Papier bestimmt. Die untere Nachweisgrenze lag im Versuch für Serumproben bei 0,2 µg/ml, für Liquorproben bei 0,1 µg/ml

4. ERGEBNISSE

4.1 Patientengruppen

Die Ergebnisse sollen entsprechend der unterschiedlichen Anordnung der Untersuchung in vier Gruppen besprochen und interpretiert werden (Tab. 2 und 3):

Gruppe I:
Externe Ventrikeldrainage (EVD) mit 4 g Piperacillin-Kurzinfusionen (10 Patienten, Fälle Nr. 1 bis 10)

Gruppe II:
EVD mit 6 g (1 Patient, Fall Nr. 11)

Gruppe III:
Lumbale Drainage (LD) mit 4 g (4 Patienten, Fälle Nr. 12 bis 15)

Gruppe IV:
Lumbale Drainage mit 6 g (1 Patient, Fall Nr. 16)

4.2 Streubreite der gefundenen Piperacillin-Liquorkonzentrationen

Piperacillin war bei einer Nachweisgrenze von 0,1 µg/ml bei 14 von 16 ausgewerteten Patienten im Liquor nachweisbar. Bei einem der 10 Patienten mit externer Ventrikeldrainage und Gabe von 4 g i. v. lag die Konzentration im Liquor unter der Nachweisgrenze (Fall Nr. 10). Bei einem Patienten mit lumbaler Drainage war nach Gabe von 4 g i. v. ebenfalls kein Piperacillin im Lumballiquor nachzuweisen (Fall Nr. 12). Dabei fand allerdings nur eine Bestimmung zu einem noch relativ frühen Zeitpunkt statt (eine Stunde 45 Minuten). Bei einem weiteren Patienten (Fall Nr. 5) lag die Konzentration unter 1 µg/ml.

Die somit höchste gemessene Piperacillin-Konzentration im Liquor aller 16 ausgewerteten Patienten überhaupt betrug 21,0 µg/ml bei dem Fall Nr. 15 mit 768/3 Zellen und ohne Erythrozytenbeimengung bei zum gleichen Zeitpunkt niedrigerem Serumspiegel, ohne daß sich dafür - außer der Tatsache der lumbalen Abnahme - eine Erklärung aus seinen Parametern bot. Die zweithöchste Konzentration betrug 12,9 µg/ml beim Fall Nr. 6, es folgen weitere Patienten mit 10,8, 9,0 und 7,7 µg/ml Maximalkonzentration im Liquor überhaupt.

4.3 Serumkonzentrationen

Die maximale Serumkonzentration bei jedem Patienten war, wie pharmakokinetisch zu erwarten (80, 185), der jeweils erste gemessene Serumspiegel, der in dieser Studie spätestens nach 120 Minuten gemessen wurde (Fälle Nr. 5, 10, 15). Bei den Patienten mit einer Dosierung von 4 g i. v. (14 Patienten der Gruppen I und III) wurden bei Bestimmung innerhalb der ersten 60 Minuten nach Infusionsbeginn Serum-Spitzenkonzentrationen zwischen 36 und 87 µg/ml mit einem Mittelwert von 72,1 µg/ml gemessen, innerhalb der ersten 90 Minuten 36 bis 119 µg/ml bei einem Mittelwert von 71,6 µg/ml und innerhalb der ersten 120 Minuten Konzentrationen zwischen 14,1 bis 119 µg/ml bei einem Mittelwert von 61,7 µg/ml.

Da unter den Bedingungen einer Intensivstation die Serum- und Liquorentnahmen aus organisatorischen und prioritätsbedingten Gründen nicht bei allen Patienten zu gleichen fixen Zeitpunkten (d. h. vorzugsweise zu jeweils vollen Stunden nach Infusionsbeginn) vorgenommen werden konnten, erfolgt die Beschreibung und Berechnung des durchschnittlichen Serum- und Liquorkonzentrationsverlaufes wie auch der Vergleich der Patientengruppen untereinander mit Hilfe der Bildung von Zeitgruppen. Es werden die Bestimmungen in den Zeiträumen von 30 bis 45 Minuten, 60 bis 75 Minuten, 90 bis 105 Minuten und 120 bis 130 Minuten nach Infusionsbeginn zusammengefaßt.

Danach betrug bei Gabe von 4 g i. v. (Gruppen I und III) die durchschnittliche Serumkonzentration nach Ablauf der ersten halben Stunde (30 bis 45 Minuten nach Infusionsbeginn) 63,6 µg/ml (n = 3), nach Ablauf der ersten Stunde (60 bis 75 Minuten) 77,0 µg/ml (n = 4), nach 90 bis 105 Minuten 60,5 µg/ml (n = 6), nach Ablauf der zweiten Stunde (120 bis 135 Minuten) 36,1 µg/ml (n = 7) und 150 Minuten nach Beginn der Infusion 26,3 µg/ml (n = 4). Die Dosierung bezogen auf das Körpergewicht lag dabei in einem Bereich zwischen 47 und 93 mg/kg Körpergewicht mit einem Mittelwert von 59,7 mg/kg Körpergewicht (n = 14). Die höchsten Serumkonzentrationen überhaupt wurden erwartungsgemäß bei Beendigung der Kurzinfusionen gemessen, so 289 µg/ml unmittelbar nach zehnminütiger Kurzinfusion im Fall Nr. 5.

Bei den beiden Patienten mit einer Dosierung von 6 g Piperacillin i. v. lag der Durchschnitts-Serumwert 60 bis 75 Minuten nach Infusionsbeginn mit 81,1 µg/ml nur wenig über dem Wert von 77 µg/ml bei der entsprechenden Gruppe mit Gabe von 4 g. 120 bis 135 Minuten nach Infusionsbeginn wurde ein Wert von 50,7 µg/ml registriert gegenüber 36,1 µg/ml.

4.4 Konzentrationsverlauf im ventrikulären Liquor

Bei den zehn Patienten der Gruppe I mit externer Ventrikeldrainage und einer i.v.-Dosierung von 4 g wurden bei Bestimmung innerhalb der ersten 60 Minuten nach Infusionsbeginn Ventrikel-Spitzenkonzentrationen unter 0,1 bis 7,7 µg/ml mit einem Mittelwert von 2,67 µg/ml gemessen, innerhalb der ersten 90 Minuten unter 0,1 bis 7,7 µg/ml mit einem Mittelwert von 2,27 µg/ml, innerhalb der ersten 120 Minuten unter 0,1 bis 7,7 µg/ml mit einem Mittelwert von 1,97 µg/ml und innerhalb der ersten 150 Minuten Konzentrationen unter 0 ,1 bis 12,9 µg/ml mit einem Mittelwert von 3,26 µg/ml, der durch die nach 2 1/2 Stunden bei Patient Nr. 6 gemessene Spitzenkonzentration von 12,9 µg/ml zustandekommt. Läßt man diesen Fall außer acht,

so beträgt die bis zu diesem Zeitpunkt vorkommende Spitzenkonzentration im Mittel 2,19 µg/ml. Absolut betrachtet, d. h. ungeachtet des Abnahmezeitpunktes, findet sich also für die ventrikulären Spitzenkonzentrationen eine Streubreite von unter 0,1 (Fall Nr. 10) bis 12,9 µg/ml (Fall Nr. 6).

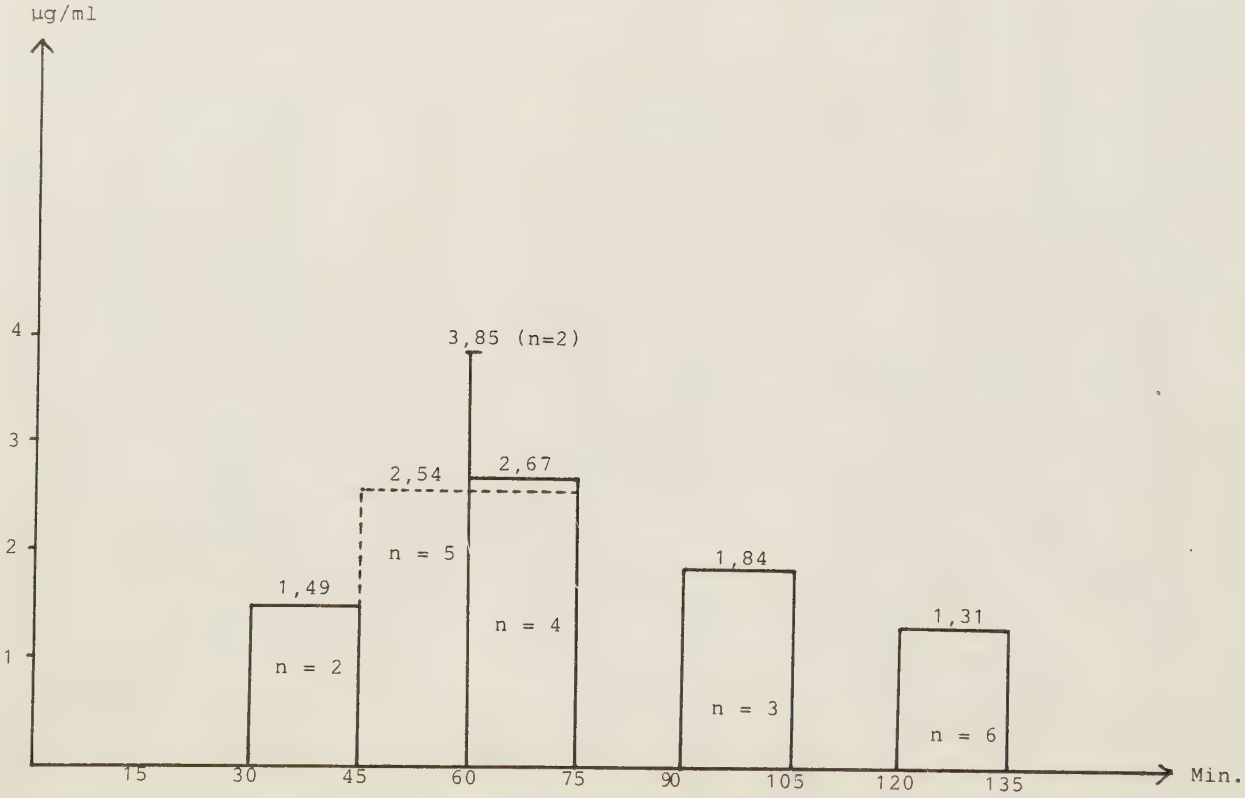
Faßt man in dieser Gruppe I die Abnahmezeitpunkte für die Ventrikelliquorbestimmungen aus den erwähnten Gründen wieder in den o. g. Zeitgruppen zusammen, so erhält man als durchschnittlich gemessene Ventrikelkonzentration nach Ablauf der ersten halben Stunde (30 bis 45 Minuten nach Infusionsbeginn) 1,49 µg/ml (n = 3), nach Ablauf der ersten Stunde (60 bis 75 Minuten) 2,67 µg/ml (n = 4), nach 90 bis 105 Minuten 1,84 µg/ml (n = 3) und nach Ablauf der zweiten Stunde nach Beginn der Infusion (120 bis 135 Minuten) 1,31 µg/ml (n = 6).

Der Zeitpunkt der im Mittel höchsten gemessenen Konzentration lag bei 60 Minuten nach Infusionsbeginn und betrug 3,85 µg/ml (n = 2). In dem Zeitraum zwischen 45 und 75 Minuten nach Infusionsbeginn, d. h. bei Bestimmung kurz vor bis nach Ablauf der ersten Stunde, wurden ebenfalls die insgesamt höchsten Werte des Konzentrationsverlaufs im Ventrikelliquor mit einem Mittelwert von 2,54 µg/ml (n = 5) gemessen.

Eine graphische Darstellung dieses Konzentrationsverlaufs im Ventrikelliquor für die Gruppe I gibt Abb. 1 auf der folgenden Seite wieder (vgl. dazu auch Abb. 2 S. 47 c mit den individuellen Konzentrationsverläufen).

Das Liquor-Serum-Verhältnis v/s sollte sinnvollerweise nur für den Zeitraum mit den höchsten Liquorkonzentrationen zu einem Vergleich der Liquorgängigkeit zwischen verschiedenen Antibiotika herangezogen werden, da infolge der unterschiedlichen Kinetik der Serum- und Liquorkonzentrationsverläufe mit relativ rascherem Abfall der Serumkonzentrationen mit zunehmendem Abstand vom Infusionsende ein stetig ansteigendes prozentuales Verteilungsverhältnis zu verzeichnen ist (siehe dazu auch S. 21 und 27 und Abb. 3 S. 47 d). Im Fall Nr. 1 wurden zum Beispiel

Abb. 1 Verlauf der ventrikulären Konzentrationen der Gruppe I



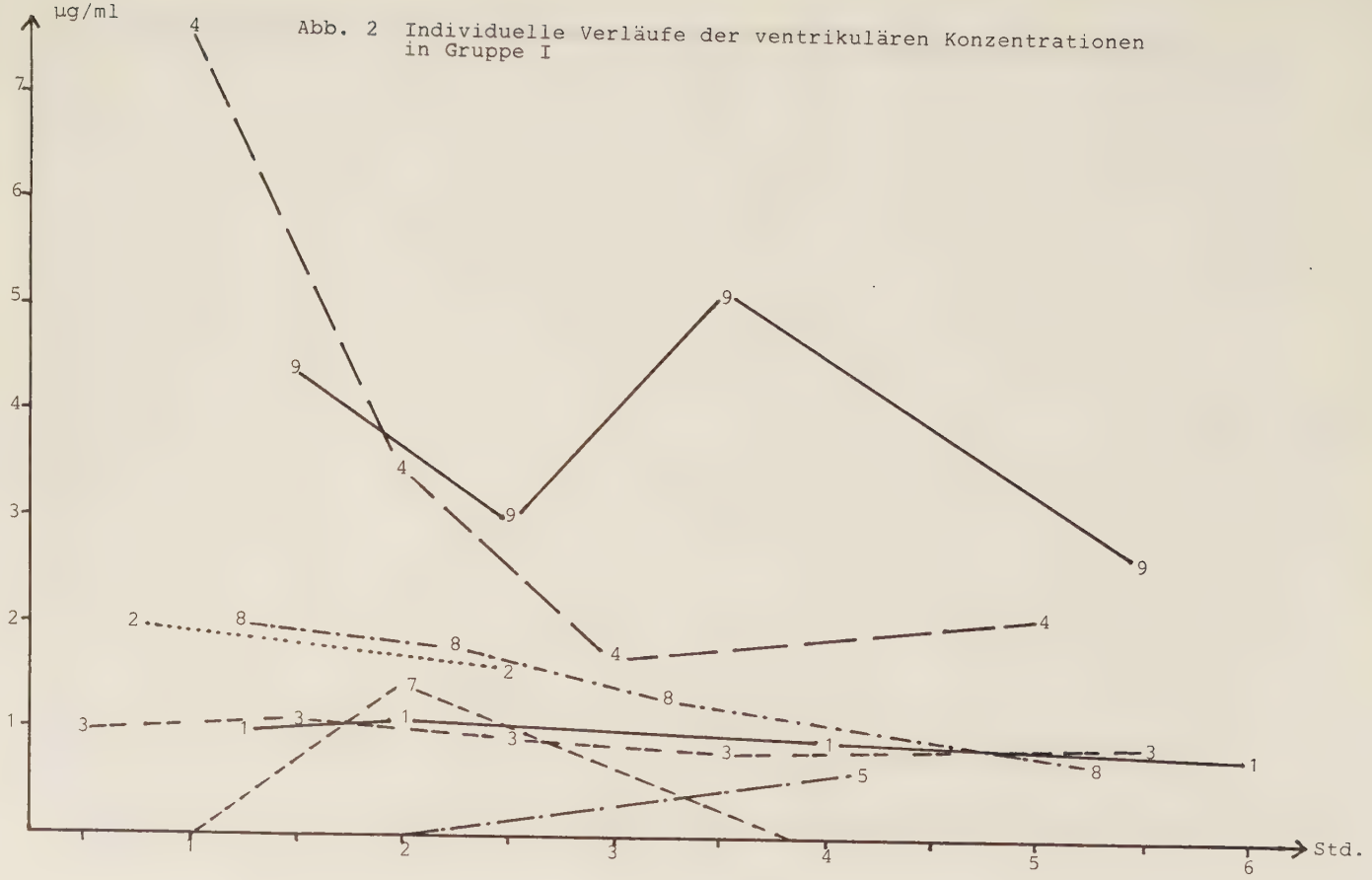
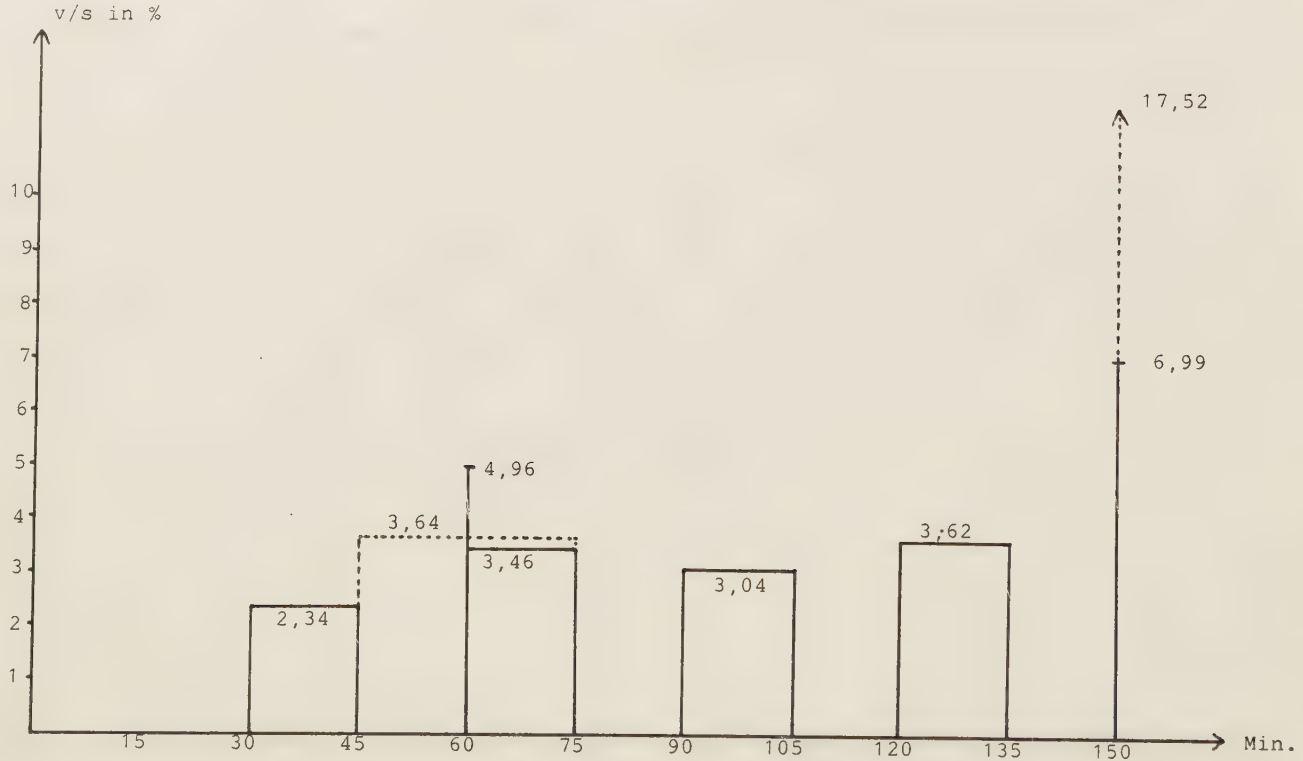


Abb. 2 Individuelle Verläufe der ventrikulären Konzentrationen in Gruppe I

Abb. 3 Verlauf der Liquor-Serum-Relation v/s (in %) im ventrikulären Liquor (Gruppe I)



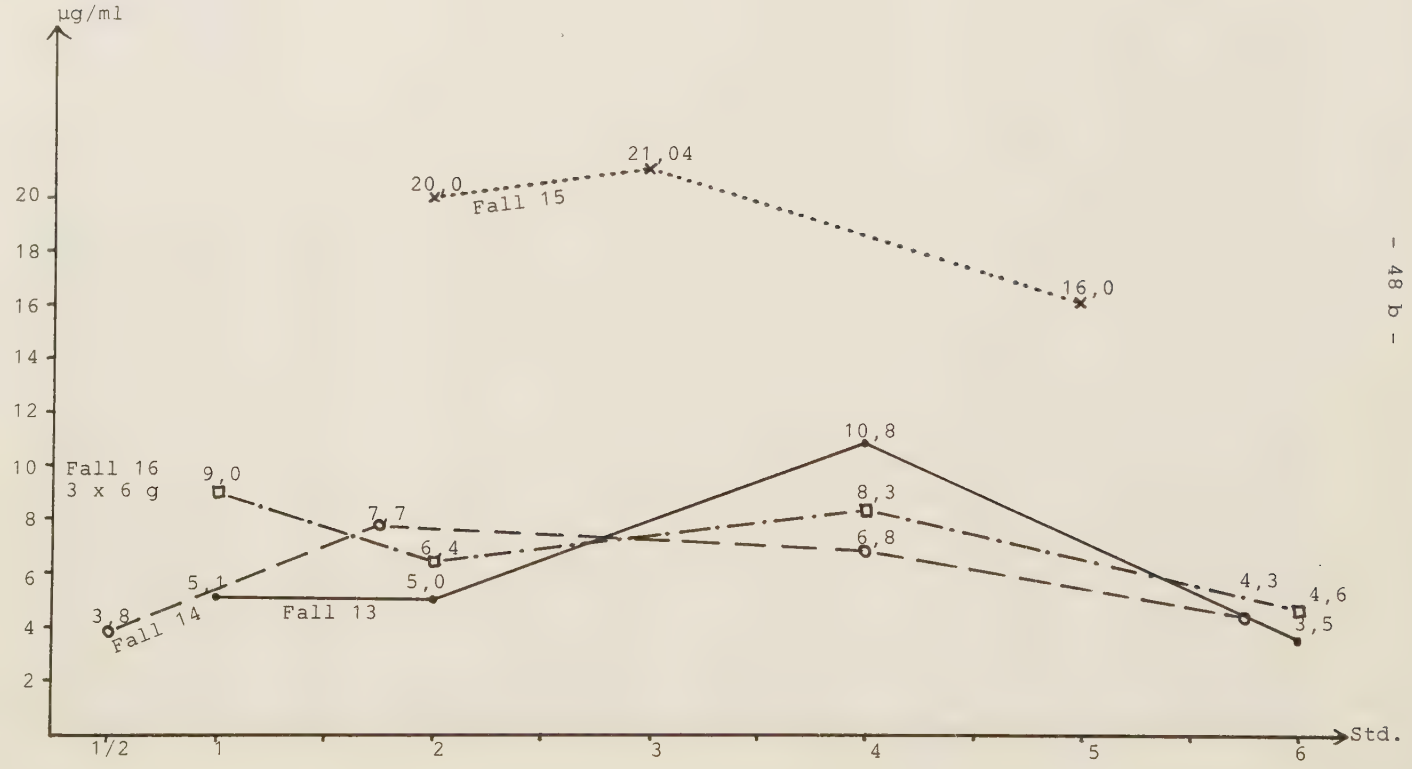
nach sechs Stunden im Serum nur noch 0,3 µg/ml Piperacillin gemessen, während es im Ventrikelliquor noch 0,79 µg/ml waren, was einer "Liquorgängigkeit" v/s von 263 % entspricht. Deshalb sei hier auch nur das Liquor-Serum-Verhältnis zu dem o. g. frühen Zeitpunkt von 60 Minuten nach Infusionsbeginn mit der höchsten mittleren Ventrikel-Liquor-Konzentration von 3,85 µg/ml (n = 2) angeführt, bzw. dasjenige für den frühen Zeitraum zwischen 45 und 75 Minuten mit 2,54 µg/ml (n = 5). Zusammen mit den entsprechenden mittleren Serumkonzentrationen ergeben sich dabei Liquor-Serum-Verhältnisse von 4,96 % bzw. 3,64 % zu diesen Zeiten.

In der Gruppe I besteht offenbar keine Beziehung zwischen der Gesamtzahl der bereits vor der Untersuchung in achtstündigen Intervallen verabreichten Kurzinfusionen und den höchsten im Ventrikelliquor im jeweiligen Einzelfall erreichten Konzentrationen - wie leicht aus den Übersichtstabellen 2 u. 3 auf den S. 40 b - d zu ersehen ist. Eine Art Kumulationseffekt im Liquor mit zunehmender Verlängerung der Piperacillin-Gabe wird also nicht sichtbar. Obwohl es sich im Fall Nr. 10 um die 14. Gabe handelte, blieben die Ventrikelkonzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze. Andererseits wurden in den Fällen Nr. 9 und 4 bereits nach der 3. bzw. 4. Infusion Spitzenkonzentrationen von 5,2 bzw. 7,7 µg/ml im Liquor gemessen. In den anderen Fällen lagen die Werte bis zur 10. Gabe nicht höher als 2,0 µg/ml.

4.5 Konzentrationsverlauf im lumbalen Liquor

Ein Vergleich der Konzentrationsverläufe von lumbalem und ventrikulärem Piperacillin nach Gabe von 4 g i. v. (Gruppen I und III) anhand der Abbildungen 2 und 4 (auf der folgenden Seite) zeigt, daß die lumbalen Konzentrationen durchweg höher liegen als die ventrikulären (drei- bis vierfach) und offensichtlich auch einer protrahierteren Kinetik folgen mit späterem Anstieg und verzögertem Abfall. Die maximalen lumbalen Konzentrationen wer-

Abb. 4 Verläufe der lumbalen Konzentrationen in den Gruppen III und IV



den erst in dem Zeitraum zwischen drei und fünf Stunden erreicht, mit den Höchstwerten im Mittel vier Stunden nach Infusionsbeginn, zu einem Zeitpunkt also, da die Serumkonzentrationen der entsprechenden Patienten bereits sämtlich unter 30 µg/ml abgefallen sind.

Daher werden lumbal auch von Anbeginn an durchweg höhere Liquor-Serum-Verhältnisse gefunden (> 4,8 % nach 30 Minuten) mit ebenfalls progredientem, jedoch schon früher einsetzendem Anstieg zu höheren Werten, ohne daß dies auch hier aus den schon erwähnten Gründen mit einer besseren "Liquorgängigkeit" gleichzusetzen wäre. Den in Abbildung 3 angegebenen und den bereits genannten Zeitgruppen zugeordneten ventrikulären Liquor-Serum-Verhältnissen entsprachen bei den lumbalen Messungen Werte von 4,8, 5,8, 7,9 und 15,6 % in der zeitlichen Reihenfolge. Im Fall Nr. 12 konnte keine Aktivität im lumbalen Liquor nachgewiesen werden. Läßt man den mit etwa dreifach höheren Werten aus der Reihe fallenden Fall Nr. 15 unberücksichtigt, so ergeben sich für die übrigen Fälle Nr. 12, 13 und 14 der Gruppe III (4 g i. v.) - wieder nach den genannten Zeiträumen geordnet - Konzentrationen von 3,8 µg/ml nach Ablauf der ersten halben Stunde (n = 1), 5,1 µg/ml nach 60 Minuten (n = 1), 3,85 µg/ml nach 90 Minuten (n = 2) und 5,0 µg/ml (n = 1) nach 120 Minuten. Nach vier Stunden finden sich jedoch 8,8 µg/ml (n = 2) und nach sechs Stunden immer noch 3,9 µg/ml (n = 2). Bei alldem ist die kleine Fallzahl zu berücksichtigen.

4.6 Einfluß verschiedener Liquorparameter auf die Liquorkonzentrationen

4.6 a Liquorzellzahl

Gliedert man die Patienten mit externer Ventrikeldrainage nach der Ausprägung der Störung der Blut-Liquor-Schranke in Gruppen mit einer Zellzahl von 0 bis 12/3-Zellen (keine Störung),

12/3 bis 100/3 (sehr leichte Störung), 100/3 bis 300/3 (leichte Störung) und mehr als 300/3-Zellen (mäßige Störung) wie in Tab. 4 auf der folgenden Seite, so scheint in der hier untersuchten Serie mit kleiner Fallzahl keine positive Korrelation zwischen Pleozytosegrad und Liquorgängigkeit zu bestehen, sowohl bei der Betrachtung der absolut erreichten Maximalkonzentration im Ventrikelliquor innerhalb der ersten beiden Stunden nach Infusionsbeginn (Zeitraum der höchsten gemessenen Werte, siehe S. 47 a als auch bei Betrachtung des frühen Liquor-Serum-Verhältnisses (zeitlich später liegende sind nicht verwertbar, siehe S. 48 a). Als Extremfälle seien hier die Patienten Nr. 10 und 9 angeführt, die im ersten Fall bei massiver Schrankenstörung mit 5760/3-Zellen kein Piperacillin im Ventrikelliquor nachgewiesen hatten, im zweiten Fall jedoch bei völlig ungestörter Liquorschranke mit 4/3 Zellen bis zu 5,2 µg/ml des Antibiotikums.

4.6 b Blutbeimengung

Die Tatsache einer Blutbeimengung zum Liquor (viele oder massenhaft Erythrozyten) scheint bei Betrachtung der zehn Patienten der Gruppe I einen Einfluß auf die Höhe der gemessenen Piperacillin-Konzentrationen im Ventrikelliquor zu haben (+ 19,5 %, s. Tab. 5 auf Seite 50 c). Eine Blutbeimengung führte ebenfalls zu einer deutlichen Vermehrung des Liquorprotein- und Glukosegehalts (+ 626 % bzw. + 45 %, siehe Tab. 5).

Geht man davon aus, daß eine Blutbeimengung zum Liquor und damit der Übertritt von antibiotikumhaltigem Serum über die offenbar defekte Liquorschranke zu fälschlich erhöhten Liquorkonzentrationen von Piperacillin bei Patienten mit vielen oder massenhaft Erythrozyten im Liquor führt, und betrachtet man daraufhin in Konsequenz nach Ausschluß dieser Gruppe erneut die Maximalkonzentrationen nach Zellzahl geordnet (siehe 2. Spalte in Tabelle 4), so läßt sich in dieser Serie bei den

Tab. 4 Pleozytosegrad und maximale Liquorkonzentrationen

	EVD Gruppe I								LD Gruppen III und IV					
	klare und blutige Liquores				nur klarer Liquor				klare und blutige L.			nur klarer Liquor		
Zellzahl	Fall Nr.	Zellen*	Konz. µg/ml** (Mittelwert)	v/s%	Fall Nr.	Zellen	Konz. µg/ml (Mittelwert)	v/s%	Fall Nr.	Zellen	Konz.	Fall Nr.	Zellen	Konz.
0–12/3	8	12/3	2,0	2,5	8	12/3	2,0	2,5	12	3/3	< 0,1	12	3/3	< 0,1
	9	4/3	4,4	5,2	9	4/3	4,4	5,2						
	5	10/3	< 0,1 (2,1)	0	5	10/3	< 0,1 (2,1)	0						
12–100/3	3	14/3	1,13	2,3	3	14/3	1,13	2,3	16 (3x6g i.v.)	88/3	9,0	16 (3x6g i.v.)	88/3	9,0
	4	26/3	7,7 (4,4)	4,8										
100–300/3	7	160/3	1,45 (1,45)	2,4	7	160/3	1,45	2,4						
>300/3	1	2432/3	1,11	4,4					13	4200/3	10,8			
	2	1144/3	2,0	4,0					15	768/3	21,04	15	768/3	21,04
	10	5760/3	< 0,1	0										
	6	670/3	< 0,1 (0,77)	0										

* es werden die Leukozyten gezählt

** Maximalwert innerhalb der ersten 2 Stunden nach Infusionsbeginn, gilt auch jeweils für Gruppe I in den folgenden Tabellen 5 bis 11.

Tab. 5 Blutbeimengung und Konzentrationen von Piperacillin, Protein und Glukose bei Gruppe I

Liquor	Fall	Pip. µg/ml	Protein mg%	Glukose mg%
klar				
(keine oder wenige Erys)	3	1,13	12	—
	7	1,45	81	78
	8	2,00	16	33
	9	4,40	115	85
	5	< 0,10	8,4	99
	Mittelwert:	1,79	46,4	73,7
blutig	1	1,00	78	115
(viele oder massenhaft	2	2,00	200	—
Erys)	4	7,70	62	92
	6	< 0,10	565	217
	10	< 0,10	776	3
	Mittelwert:	2,14	336,2	107,5
prozentuale Zunahme der Konzentrationen durch Blutbeimengung		+ 19,5 %	+ 626 %	+ 45 %

Patienten mit wenigen oder keinen Erythrozyten im Liquor ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Pleozytosegrad und Liquorkonzentrationen bzw. Liquor-Serum-Verhältnissen erkennen.

Dagegen treffen bei den - insgesamt allerdings nur vier verwertbaren - Patienten mit Lumbaldrainage (Fall 14 ohne Angabe der Zellzahl) erhöhte Zellzahlen auch mit erhöhten Liquorkonzentrationen zusammen.

4.6 c Liquoreiweißkonzentrationen

Im Gegensatz zum Fehlen einer Korrelation zwischen Piperacillinliquorkonzentration und Zellzahl scheint eine solche zum Protein zumindest für die Eiweißwerte bis 200 mg% vorhanden zu sein, und zwar sowohl für die Gesamtgruppe der Patienten als auch für diejenigen ohne Blutbeimengung (siehe Tab. 6 auf der folgenden Seite). Für die Gruppe mit Lumbaldrainagen ist bei der geringen Fallzahl keine diesbezügliche Aussage möglich.

4.6 d Liquorglukosekonzentrationen

Wie aus der Aufstellung der Tabelle 7 auf Seite 51 c ersichtlich, besteht in der Gruppe mit klarem Liquor offensichtlich keine Beziehung zwischen Piperacillin- und Liquorglukosekonzentration. In der Gesamtgruppe der Patienten unter Einschluß derjenigen mit Blutbeimengung geht jedoch die deutlich erhöhte Konzentration für Piperacillin auch mit einem erhöhten Liquorglukosewert einher. Die Gruppe mit den Lumbaldrainagen ist auch hier wegen der kleinen Fallzahl nur mit Vorbehalt zu verwerten.

Tab. 6 Liquoreiweiß und maximale Liquorkonzentrationen

	EVD Gruppe I								LD Gruppen III und IV							
	klare und blutige Liquores				nur klarer Liquor				klare und blutige Liquores				nur klarer Liquor			
Protein mg%	Fall Nr.	Protein mg%	Konz. µg/ml (Mittelwerte)	v/s%	Fall Nr.	Protein mg%	Konz. µg/ml (Mittelwerte)	v/s%	Fall Nr.	Protein mg%	Konz. µg/ml		Fall Nr.	Protein	Konz. µg/ml	
0–40	3	12	1,13	2,3	3	12	1,13	2,3	14	30	7,7					
	5	8,4	< 0,1		5	8,4	< 0,1	0								
	8	16	2,00	2,5	8	16	2,0	2,5								
			(1,04)	(1,6)			(1,04)	(1,6)								
40–200	1	78	1,11	4,4					12	189	< 0,1		12	189	< 0,1	
	2	200	2,00	4,0					15	107	21,04		15	107	21,04	
	4	62	7,70	21,3					16	126	9,0		16	126	9,0	
	7	81	1,45	2,4	7	81	1,45	2,4	(3x6g i.v.)				(3x6g i.v.)			
	9	115	4,40	5,2	9	115	4,4	5,2								
			(3,33)	(7,46)			(2,92)	(3,8)			(10,0)				(10,0)	
>200	6	565	< 0,1	0					13	208	10,8					
	10	776	< 0,1	0												

Tab. 7 Liquorglukose und maximale Liquorkozentrationen

Glukose mg%	EVD Gruppe I: klare und blutige Liquores – Fall Nr.	Gluk. mg%	Konz. µg/ml (Mittelwerte)	v/s%	EVD Gruppe I: nur klarer Liquor – Fall Nr.	Gluk. mg%	Konz. µg/ml (Mittelwerte)	v/s%	LD Gruppen III und IV: klare und blutige Liqu. – Fall Nr.	Gluk. mg%	Konz. (MW)	LD Gruppen III und IV: nur klarer Liquor – Fall Nr.	Gluk. mg%	Konz. (MW)
<70	8	33	2,0	2,5	8	33	2,0	2,5	15	44	21,04	15	44	21,04
	10	3	< 0,1	0					16 (3x6g i.v.)	53	9,0	16 (3x6g i.v.)	53	9,0
			(1,0)	(1,25)			(2,0)				(15,02)			(15,02)
>70	1	115	1,11	4,4					12	117	< 0,1	12	117	< 0,1
	4	92	7,7	21,3					13	94	10,8			
	5	99	< 0,1	0	5	99	< 0,1	0	14	99	7,7			
	6	217	< 0,1	0							(6,16)			
	7	78	1,45	2,4	7	78	1,45	2,4						
	9	85	4,4	5,2	9	85	4,4	5,2						
			(2,44)	(5,55)			(1,95)	(2,53)						

4.7 Einfluß einer Steroidtherapie

Teilt man die Patienten in Gruppen mit und ohne Steroidtherapie (s. Tab. 8 auf der folgenden Seite), so finden sich in den behandelten Gruppen eindeutig niedrigere Piperacillinspiegel im Vergleich zu den unbehandelten.

4.8 Beziehung zwischen parenteraler Dosis und Liquorkonzentrationen

Beim Patienten Nr. 8 war die Erhöhung der parenteralen Dosis von 4 g auf 6 g i. v. einen Tag später (Fall Nr. 11) mit deutlich erhöhten Liquorkonzentrationen vergesellschaftet, und zwar mit einer Steigerung des Maximalwertes nach 75 Minuten von 2,0 auf 3,8 µg/ml. An wesentlichen Parameterveränderungen des Liquors waren dabei allerdings gleichzeitig eine Erhöhung der Protein- und Glukosekonzentration um mehr als das Doppelte zu verzeichnen bei fehlender Blutbeimengung, dies möglicherweise als Hinweis auf eine geänderte Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke in diesem Fall. In der Tat erbringen jedoch größere Serumdosen bezogen auf das Körpergewicht höhere Antibiotikakonzentrationen im Liquor, wie Tab. 9 auf Seite 52 c zeigt. In der Gruppe ohne Blutbeimengung wird diese Beziehung noch deutlicher.

4.9 Beziehung zwischen Ventrikelweite und Liquorkonzentrationen

Eine Aussage über einen Zusammenhang zwischen den gemessenen Antibiotikakonzentrationen im Ventrikelliquor und der augenblicklichen Ventrikelweite zum Zeitpunkt der Probeentnahme war nicht möglich, da bei vier Patienten der Gruppe I zum Abnahmezeitpunkt bzw. an dem Tag davor oder danach kein Computertomogramm durchgeführt wurde, bei einem Patienten ein nur mittelgradig erweitertes Ventrikelsystem festgestellt wurde und bei

Tab. 8 Steroidtherapie und maximale Liquorkonzentrationen

	EVD Gruppe I						LD Gruppen III und IV			
	klare und blutige Liqu.			nur klarer Liquor			klare und blutige Liqu.		nur klarer Liquor	
	Fall Nr.	Konz. µg/ml (Mittelwerte)	v/s%	Fall Nr.	Konz. µg/ml (Mittelwerte)	v/s%	Fall Nr.	Konz. µg/ml (Mittelwert)	Fall Nr.	Konz. µg/ml
Steroide	1	1,11	4,4				13	10,8		
	2	2,0	4,0				14	7,7		
	3	1,13	2,3	3	1,13	2,3		(9,25)		
	6	< 0,1	0							
	8	2,0	2,5	8	2,0	2,5				
	10	< 0,1	0							
		(1,04)	(2,2)		(1,56)	(2,4)				
keine Steroide	4	7,7	4,8				12	< 0,1	12	< 0,1
	5	< 0,1	0	5	< 0,1	0	15	21,05	15	21,05
	7	1,45	2,4	7	1,45	2,4	16	9,0	16	9,0
	9	5,2	5,2	9	5,2	5,2	(3x6g i.v.)		(3x6g i.v.)	
		(3,58)	(3,1)		(2,2)	(2,5)		(15,02)		

Tab. 9 Relative Dosierung und maximale ventrikuläre Konzentrationen (Gruppen I und II)

	klare und blutige Liquores				nur klarer Liquor			
	Fall Nr.	mg/kg KG	Konz. µg/ml (Mittelwerte	v/s%	Fall Nr.	mg/kg KG	Konz. µg/ml (Mittelwerte)	v/s%
Dosierung	1	53,3	1,11	4,4				
< 60	2	57	2,0	4,0				
mg/kg KG	3	50	1,13	2,3	3	50	1,13	2,3
	4	54,7	7,7	4,8				
	5	57,9	< 0,1	0	5	57,9	< 0,1	0
	6	50	< 0,1	0				
	8	57,1	2,0 (1,99)	2,5 (2,57)	8	57,1	2,0 (1,04)	2,5 (1,6)
Dosierung	7	72,7	1,45	2,4	7	72,7	1,45	2,4
> 60	9	72,7	5,2	5,2	9	72,7	5,2	5,2
mg/kg KG	10	93	< 0,1	0				
	11	85,7	3,8 (2,61)	3,6 (2,8)	11	85,7	3,8 (3,48)	3,6 (3,73)

den übrigen fünf Patienten - wie bei Anlage einer externen Ventrikeldrainage zu erwarten und beabsichtigt - ein enges Ventrikelsystem. Da außerdem bei der Art des Patientengutes (von zehn Fällen der Gruppe I waren fünf Fälle mit klinisch manifestem Hydrocephalus occlusus und zwei mit Hydrocephalus aresorptivus) in der Mehrzahl der Fälle schon innerhalb des achtstündigen Prüfungszeitraumes bei Abklemmen der Drainage eine progrediente Ventrikelerweiterung innerhalb von Stunden zu erwarten gewesen wäre, mußte die Untersuchung einer Beziehung zwischen Liquorkonzentrationen und Grad des Hydrocephalus unterbleiben. Schon beim ersten untersuchten Patienten (Fall Nr. 1) mußte die Drainage nach sechs Stunden wegen Verschlechterung der Bewußtseinslage und computertomographisch nachzuweisender akuter Ventrikelerweiterung geöffnet werden.

Auffällig war jedoch, daß in den beiden Fällen Nr. 4 und 9 mit eindeutigem Hydrocephalus aresorptivus mit einem Entstehungszeitraum von 1 bzw. 1 1/2 Monaten nach stattgehabter Subarachnoidalblutung gegenüber den übrigen acht Fällen der Gruppe I (davon sieben mit manifestem oder zumindest fakultativem Hydrocephalus occlusus) deutlich erhöhte Piperacillinspitzenkonzentrationen im Ventrikelliquor gemessen wurden (Tabelle 10 auf der folgenden Seite).

Tab. 15 Maximale ventrikuläre Konzentrationen und Indikation zur Ventrikeldrainage

	Fall Nr.	Konz. µg/ml	Diagnose	Art des Hydrozephalus	Interventions-Zeitpunkt
Konzentr.	4	7,7	SAB	akut.	1 Monat nach SAB
> 2 µg/ml	9	5,2	SAB	akut.	1 1/2 Monate nach SAB
Konzentr.	1	1,11	SAB	occl.	3 Tage nach SAB
≤ 2 µg/ml	2	2,0	Histiozytom, Abszeß	kein H.	5 Tage nach OP
	3	1,13	Kleinhirnmetastase	occl.	3 Tage nach Ableitung
	5	<0,1	SAB	occl.	1 Tag nach Ableitung
	6	<0,1	Akustikusneurinom	fakultativ occl.	3 Tage nach OP
	7	1,45	Medulloblastom	occl.	10 Tage nach OP
	8	2,0	Akustikusneurinom	fakultativ occl.	4 Tage nach OP
	10	<0,1	Angiomblutung	occl.	1 Woche nach OP

5. DISKUSSION

5.1 Serumkonzentrationen

Nach der 20 Minuten langen Infusion von 4 g Piperacillin wie auch 6 g lagen die gefundenen Serumkonzentrationen in dem in der Literatur für Patienten mit normaler Nierenfunktion angegebenen Bereich (14, 42, 80, 105, 185, 189).

5.2 Streubreite der Liquorkonzentrationen

Die gefundenen Liquorkonzentrationen von Piperacillin variierten stark, und zwar nicht nur in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Probeentnahme nach Gabe für den Einzelfall betrachtet, sondern auch absolut betrachtet, wenn man alle Patienten überblickt. Die Liquorkonzentrationen reichten von 0 µg/ml (zwei Fälle) bis 21,0 µg/ml (Fall Nr. 15). Für die ventrikulären Spitzenkonzentrationen fand sich eine Streubreite zwischen weniger als 0,1 und 12,9 µg/ml. Bei den zwei Patienten ohne meßbare antibiotische Aktivität im Liquor handelt es sich um die Fälle Nr. 10 und 12. Dabei zeigte der Fall Nr. 10 sogar die stärkste Pleozytose aller Patienten mit 5760/3 Zellen.

Ähnlich große Streubreiten für die Liquorkonzentrationswerte von Penicillinen - allerdings unter den Bedingungen einer Meningitis und zum größten Teil unter Bestimmung durch Lumbalpunktion - wurden schon von Dickinson (42), Friedrich und Pelz (Abnahme über Ventrikeldrainage) (62), Llorens-Terol (104), Modai (122) und Morikawa (124) berichtet. Morikawa sprach deshalb bereits von der Nichtvorhersagbarkeit der Passage von Penicillinen und Cephalosporinen in den Liquor als einem der Charakteristika, die diesen Substanzen gemeinsam sei (125).

Kommen wir auf die Mindestforderung einer MHK von 8 µg/ml Piperacillin für eine Hemmung von mindestens 80 % der klinisch relevanten Keime für prophylaktische Zwecke zurück (s. S. 32),

so wird diese Konzentration nur bei einem der zehn Patienten mit Ventrikeldrainage überschritten (Fall Nr. 6), bei den Patienten mit lumbaler Drainage jedoch bei immerhin drei (Fälle Nr. 13, 15 und 16). Die Konzentration von 4 µg/ml wird bereits bei drei bzw. vier Patienten der jeweiligen Gruppe überschritten, die Konzentration von 2 µg/ml jeweils in vier Fällen. Angesichts der genannten Streubreiten ist also die Penetration des Piperacillins in den Liquorraum nicht zuverlässig vorhersagbar, zumal - wie wir unten sehen werden - auch keine Korrelation zum Pleozytosegrad besteht.

5.3 Maximale Konzentrationen im ventrikulären und lumbalen Liquor

Nach der Übersichtsarbeit von Norrby (131) berichten die meisten Studien zur Liquorgängigkeit von Antibiotika über Spitzenkonzentrationen im Liquor bei Messungen zwei bis vier Stunden nach einer parenteralen Gabe. Er zieht daraus die Schlußfolgerung, daß die Konzentrationsbestimmungen vorzugsweise an Liquorproben durchgeführt werden sollten, die ca. drei Stunden nach Gabe des Antibiotikums entnommen wurden. Dabei handelt es sich allerdings durchwegs um lumbale Bestimmungen. Noch dazu wären möglicherweise bei einem früheren Abnahmezeitpunkt als zwei Stunden in manchen Fällen höhere Liquorkonzentrationen gefunden worden.

Die hier vorliegenden Ergebnisse lassen für die ventrikulären Piperacillin-Konzentrationen den Zeitraum zwischen 45 und 75 Minuten nach Infusionsbeginn als den günstigsten Bestimmungszeitpunkt erscheinen mit den im Mittel höchsten gemessenen Konzentrationen, also deutlich früher, während die maximalen Konzentrationen im Lumballiquor eher später erreicht werden als bei Norrby angegeben, nämlich in dem Zeitraum zwischen drei und fünf Stunden. Auch hier zeigt sich also wieder der Vorteil der Methode der externen Ventrikeldrainage, indem durch die Serienbestimmung der Liquorkonzentrationen auch frühzeitige

Konzentrationsmaxima ohne weiteres aufgedeckt und die Liquorkinetik für jeden Zeitpunkt verfolgt werden können.

Um alle Fälle mit ventrikulären Liquormessungen untereinander vergleichbar zu machen und anhand der gemessenen maximal erreichbaren Liquorkonzentrationen mögliche Zusammenhänge mit Liquorparametern aufzudecken wie auch für den Vergleich mit den anderweitigen Literaturangaben über gefundene Piperacillin-Liquorkonzentrationen, wurde die Wertungszeit auf den Zeitraum zwischen 45 bis 120 Minuten nach Infusionsbeginn beschränkt. Hier zeigen die Patienten mit Ventrikeldrainage (Gruppe I) durchwegs ihre höchsten Konzentrationen, mit Ausnahme des Falles Nr. 9, wo sich ein zweiter höherer Anstieg findet, und des Falles Nr. 6, wo die Spitzenkonzentration erst nach 150 Minuten gemessen wurde (s. Tab. 2 Seite 40 b u. c und Abb. 1 und 2 auf Seite 47 b und c). In allen übrigen Fällen finden sich zu allen späteren Zeitpunkten abfallende Werte.

Zum Literaturvergleich wurden daneben auch die gemessenen Maximalkonzentrationen überhaupt herangezogen, unabhängig vom Abnahmezeitpunkt und einschließlich der Werte bei den Patienten mit Lumbaldrainage. Diese Maximalkonzentrationen liegen bei 12,9 und 7,7 µg/ml bei den ventrikulären und bei 21,0 und 10,8 bzw. 9,0 µg/ml (unter Infusion von 6 g) bei den lumbalen Liquorentnahmen. Abgesehen von den bei Fall Nr. 15 gemessenen hohen Liquorkonzentrationen mit 21,0 µg/ml Maximalwert liegen somit die gemessenen Konzentrationen in ihrer Mehrheit deutlich niedrigerer als die bei Dickinson angegebenen Werte. Er gibt nach 24 Stunden Dauerinfusion einen mittleren Liquorwert von 23 µg/ml an mit einer Streubreite von 4 bis 35 µg/ml. Die mittlere Penetrationsrate von Piperacillin in den Liquorraum war zu diesem zeitpunkt 32 %. Am zweiten und dritten Tag der Therapie betrug sie 24 bzw. 20 %. Bei zwei Patienten, die von ihrer Meningitis geheilt wurden, betrugen die Werte im Liquor am 10. Tag der Dauerinfusion noch 31 bzw. 21 µg/ml (42).

Die Gründe für die deutlich höheren Liquorwerte von Piperacillin, die Dickinson fand, liegen einmal in der Benutzung einer Dauerinfusion mit daraus folgenden Steady-state-Bedingungen nach Bolusgabe, auch wurden die Liquorkonzentrationen sämtlich lumbal bestimmt, was, wie auch in der hier vorliegenden Arbeit sichtbar, höhere Antibiotikakonzentrationen ergibt (Gruppe III). Entscheidend scheint jedoch, daß Dickinson mit Dosen zwischen 324 bis 436 mg/kg KG pro Tag eine erheblich höhere Dosierung benutzte, noch dazu bei Patienten mit akuter Meningitis, während die hier unter den üblichen Standarddosen für Piperacillin erreichten Dosierungen bezogen auf das Körpergewicht und umgerechnet auf 24 Stunden zwischen 150 und 291 mg/kg KG pro Tag lagen.

Die Schlußfolgerung Dickinsons, daß Piperacillin gut in den Liquorraum von Patienten mit akuter Meningitis penetriere und hier 1/3 der Serumkonzentrationen erreiche, kann also nur unter dem Blickwinkel der eben genannten andersartigen Voraussetzungen bezüglich Bestimmungsmethode und Patienten gewertet werden. Auch die Annahme Dickinsons, daß selbst in der Ausheilungsphase der Meningitis bemerkenswerte Mengen Piperacillin im Liquorraum zu finden seien und die gefundenen Liquorkonzentrationen die MHK der meisten empfindlichen Erreger übersteigen würden, kann aufgrund der hier vorliegenden Daten nicht ohne weiteres akzeptiert werden.

Dies gilt auch für seine Feststellung, Piperacillin könne einen einzigartigen Vorteil in der Behandlung von Meningitiden haben, die durch gramnegative Enterobakterien verursacht seien, da die meisten klinischen Isolate durch Piperacillin-Konzentrationen von 12,5 µg/ml oder weniger inhibiert würden. Schließlich blieben die ventrikulären Piperacillin-Konzentrationen in unserem Fall Nr. 10 mit 5760/3 Zellen noch unter der Nachweisgrenze von 0,1 µg/ml. Selbst in den übrigen Fällen Nr. 1, 2 und 6 überstiegen bei einer Zellzahlvermehrung von über 600/3 Zellen die Konzentrationen nicht 2 µg/ml (im Fall Nr. 6 nach 90 Minuten $<0,1$, nach 150 Minuten 12,9 µg/ml) (s. Ta-

bellen 2 und 4 auf den Seiten 40 b und 50 b). Auch bei den Patienten mit Lumbaldrainage überstieg die lumbale Piperacillin-Konzentration - von dem aus dem Rahmen fallenden Fall 15 mit 21 µg/ml abgesehen - selbst bei einer Pleozytose von 4200/3 Zellen 10,8 µg/ml nicht (Fall Nr. 13). In der Gruppe mit nur gering gestörter Blut-Liquor-Schranke (Zellzahl geringer als 300/3) übertrafen die ventrikulären Konzentrationen nicht 4,4 µg/ml.

Schließlich berichteten auch Shishido und Matsumoto (171), daß die Piperacillinkonzentrationen in Liquorproben eines Meningitis-Patienten von 1,0 bis 6,7 µg/ml reichten, wobei die dabei verwandte Kurzinfusion von 74 mg/kg KG in der Dimension der auch hier verwendeten Dosierung lag. Auch Morikawa fand in seiner tierexperimentellen Arbeit der Dimension nach ähnliche Piperacillin-Liquorwerte nach intravenöser Injektion von 100 mg/kg KG. Die Liquorkonzentrationen betrugen 1/2 und eine Stunde nach Gabe 3,5 bzw. 2,0 µg/ml (124).

5.4 Antibakterielle Wertigkeit der gefundenen Liquorkonzentrationen

Vergleicht man nun die gefundenen Konzentrationen des Piperacillin im Liquor unserer Patienten mit der Empfindlichkeit der wichtigsten klinisch relevanten Keime, wie sie in den Arbeiten von Clark (29), Daschner (34), Gootz (69), Grimm (71), Machka (109), Schassan (161), Simon (173) und White (201) untersucht wurden, so ergibt sich folgendes Bild bezüglich der Effizienz der gefundenen Liquorkonzentrationen (s. auch Tabelle 11 auf der folgenden Seite):

Mit mindestens 75 bis 80 %iger Wahrscheinlichkeit, was für unsere prophylaktische Zielsetzung genügen würde, würden Streptokokken, N. meningitidis, Ampicillin-empfindliche H. influenzae sowie Proteus mirabilis und vulgaris immerhin schon bei einer Konzentration von 1 µg/ml gehemmt. Diese Konzentration wird bei sieben von den zehn Patienten mit Ventrikel-

Tab. 11 Vergleich der gemessenen Liquormaximalkonzentrationen mit den MHK verschiedener Erreger

↑µg/ml	Erreichte Maximalkonz. der Fälle Nr.:	MHK verschiedener Erreger mit dabei erreichter kumulativer %-Hemmung (nach 29, 34, 69, 71, 109, 161, 173, 201) 75 - 80 %	85 - 90 %
64			Klebsiella spp., Ps. aer. GMr↑
		Indolpos. Proteus (M)	E.coli↑, Enterobacter spp.↑, Klebsiella pneumoniae, indolpos. Proteus (c), B. fragilis
32		Klebsiella spp.	
	15		Pseudomonas aerug. GMe
16		Klebsiella pneumoniae	Enterokokken
	(6)		S. aureus PeNe
	13 (16)	Ps. aerug. GMe	
8		Enterokokken	Citrobacter↑, S. faecalis
	4 14	S. epidermidis Enterobacter spp.	
4	9 (11)	S. faecalis	H. influenzae AMPr
2	2 8		E.coli AMPe, Citrobacter AMPe, P. mirabilis AMPe
	7		
1	1 3		N. meningitidis, P. vulgaris, H. influenzae AMPe, S. pneumoniae
	5		
	6 10 12		Streptokokken A

Fälle Nr. 1 - 10 ventrikuläre Konzentrationen (Gruppe I)
Fälle Nr. 12 - 15 lumbale Konzentrationen (Gruppe III
Fälle Nr. 11 und 16 ventrikuläre bzw. lumbale Konzentrationen nach 6 g i.v. (Gruppen II + IV)

↑ = und höhere MHK erforderlich
GM = Gentamicin
AMP = Ampicillin
PEN = Penicillin

e = empfindlich
r = resistent

drainage im Ventrikelliquor überschritten.

Mit der genannten Wahrscheinlichkeit würden durch 2 µg/ml zusätzlich zu den genannten Keimen ein Großteil der Ampicillin-empfindlichen E. coli und Ampicillin-empfindlichen Citrobacter-Stämme gehemmt. Eine solche Konzentration wird jedoch nur noch in vier von den zehn Fällen mit Ventrikeldrainage erreicht.

Durch 4 µg/ml würden zusätzlich noch S. faecalis, S. epidermidis, Ampicillin-resistente H. influencae, alle Ampicillin-empfindlichen E. coli, ein Großteil der Citrobacter-Stämme und ein Teil der Enterobacter- und Klebsiellen-Arten erfaßt. 4 µg/ml zeigen jedoch nur zwei von den zehn Patienten im ventrikulären Liquor.

Mindestens 4 µg/ml werden auch in drei von vier Fällen der Patienten mit lumbaler Drainage nach Infusion von 4 g Piperacillin erreicht.

Durch eine Konzentration von 8 µg/ml würden zusätzlich zu allen genannten Keimen auch Enterokokken, Penicillin-empfindliche S. aureus, alle Ampicillin-empfindlichen Citrobacter-Stämme, ein Großteil der indolpositiven Proteus, fast alle Enterobacter- und Klebsiella-Arten (nicht jedoch mit genügender Sicherheit Klebsiella pneumoniae) und vor allem mit Sicherheit der Großteil der Gentamicin-empfindlichen Pseudomonas aeruginosa gehemmt. Allerdings erreicht keiner der zehn Patienten mit Ventrikeldrainage diese Marke. Auch bei den Patienten mit lumbaler Messung wird sie nur in zwei von vier Fällen nach der 4 g-Infusion erreicht. Im Fall Nr. 6 wird zwar nach 2 1/2 Stunden ein Wert von 12,9 µg/ml im Ventrikelliquor registriert, nach 90 Minuten war jedoch kein Piperacillin nachweisbar. Mindestens 8 µg/ml wären nach der klinischen Studie von Winston an 59 Patienten erforderlich, um 83 % der geprüften Keime zu hemmen (205).

Bei gefundenen Spitzenkonzentrationen von 7,7 bzw. 12,9 µg/ml im ventrikulären Liquor (Gruppen I und II) werden die minimalen Hemmkonzentrationen folgender Keime unter dem angegebenen Ziel der 75 bis 80 %igen Hemmung nicht erreicht: Penicillin-resistente S. aureus, ein Teil der Penicillin-empfindlichen S.aureus, Ampicillin-resistente E. coli, Ampicillin-resistente Citrobacter, Serratia marcescens, ein Teil der indolpositiven Proteus, ein Großteil der Klebsiella-Arten, Gentamicin-resistente Pseudomonas aeruginosa und Anaerobier.

Überhaupt nicht in den Bereich der mit Piperacillin erreichbaren Liquorkonzentrationen gelangen angesichts der gefundenen absolut höchsten Konzentrationen von 21,0 µg/ml (im Fall Nr. 15 im Lumballiquor) Penicillin-resistente S. aureus, Ampicillin-resistente Citrobacter, Serratia marcescens, der größte Teil der indolpositiven Proteus-Arten, die Klebsiellen, Gentamicin-resistente Pseudomonas aeruginosa und der größte Teil der Anaerobier.

Fordert man für prophylaktische Zwecke eine Hemmung möglichst aller klinisch relevanten Keime, d. h. also zu 85 bis 90 %, so kann dies ohnehin nur bei einer MHK von mindestens 32 µg/ml gelingen, wie die bereits zitierte Testung Clarks an mehr als 1800 Isolaten ergeben hat (29). Dabei würden immer noch vereinzelte Keime wie Ampicillin-resistente E. coli, Ampicillin-resistente Citrobacter, Serratia marcescens, Klebsiella-Arten und Gentamicin-resistente Pseudomonaden nur mit ungenügender Sicherheit gehemmt werden. Diese Konzentration wird bei keinem unserer Patienten erreicht.

Aus all dem ergeben sich also unter dem Blickwinkel einer Meningitisprophylaxe durch Piperacillin je nach Verursacherspektrum zwei unterschiedliche Forderungen bezüglich der Höhe der erforderlichen Liquorkonzentrationen. Für die Prophylaxe "natürlicher" Meningitiden (Pneumokokken, Meningokokken, H. influenzae würden bereits Liquorkonzentrationen um 1 µg/ml genügen. Zur Verhinderung nosokomialer bzw. iatrogener Infek-

tionen unter den Bedingungen einer neurochirurgischen Intensivstation wären angesichts der geschilderten Empfindlichkeiten der in Frage kommenden Erreger mindestens 32 µg/ml im Liquor erforderlich, um eine Hemmung mit ausreichender Sicherheit (etwa 80 %) zu erreichen.

Unsere Resultate lassen somit vermuten, daß Piperacillin mit einiger Sicherheit für die Prophylaxe und Behandlung einer Meningitis benutzt werden könnte, die durch Meningokokken, Pneumokokken oder Ampicillin-empfindliche H. influencae verursacht wird, durch Keime also, die mit großer Sicherheit mit einer Liquorkonzentration von 1 µg/ml erreicht werden. In der Behandlung dieser Meningitisformen kann von Piperacillin jedoch offensichtlich nicht erwartet werden, bessere Ergebnisse als Penicillin G zu erbringen. Piperacillin ist jedoch nicht für die Behandlung bakterieller Meningitiden mit ausreichender Sicherheit einsetzbar, die durch andere Organismen verursacht werden, es sei denn, im Einzelfall könnte nachgewiesen werden, daß es im Stadium der stärksten meningealen Entzündung gut in den Liquorraum übertritt.

Auf Tabelle 11 S. 58 b mit dem vergleichenden Überblick zur Lage der bei unseren Patienten gefundenen Liquor-Maximalkonzentrationen in Bezug auf die erforderliche minimale Hemmkonzentration verschiedener Keime sei hier nochmals hingewiesen. Es wird leicht ersichtlich, daß die MHK vor allem der gramnegativen Erreger insbesondere von den ventrikulären Konzentrationen bei weitem nicht erreicht werden. Aus dieser Übersicht werden ebenfalls die o. g. Mindestkonzentrationen von 1 bis 32 µg/ml verständlich, die für die genannten zwei unterschiedlichen Zielsetzungen erforderlich sind.

Die gefundenen Ergebnisse absolut erreichbarer Liquorkonzentrationen sind also unter zwei Aspekten besonders wichtig:

Piperacillin, in der Standarddosis gegeben, passiert die Blut-Liquor-Schranke bei intakten oder leicht entzündeten

Meningen nicht oder nur in geringem Maße, ist also bezüglich seiner Liquorgängigkeit unzuverlässig. Es penetriert ebenso schwach in den Liquorraum wie andere Beta-Lactame. Die "Nichtvorhersagbarkeit" der Liquorgängigkeit, wie sie Morikawa für die von ihm geprüften Cephalosporine im Vergleich zu den Penicillinen feststellte (125), gilt also nach unseren Ergebnissen auch für Piperacillin.

Ein Vergleich der gefundenen Liquorkonzentrationen des Piperacillin gegen die minimalen Hemmkonzentrationen der häufigsten pathogenen Bakterien vor allem im Bereich der Hospitalkeime zeigt, daß Piperacillin das Wachstum des Großteils dieser Bakterien erst ab einer Konzentration von 32 µg/ml hemmt, daß aber die im Liquor erreichbaren Konzentrationen wesentlich darunter liegen und nur Bruchteile der für prophylaktische Zwecke erforderlichen Konzentrationen erreichen. Eine sicher hemmende, geschweige denn bakterizide Wirkung, wie es für die Wirkung der Penicilline im Liquor entscheidend ist, kann also nicht erwartet werden. Antibiotika mit bakterizider Aktivität können Bakterien nur in Konzentrationen abtöten, die höher sind als jene, bei denen sie hemmend wirken. Bei gegebener MHK für einen bestimmten Erreger ist meist eine wesentlich höhere Konzentration für die bakterizide Wirkung zu veranschlagen (Verhältnis MHK : MBK bei Penicillin 1 : 8) (142).

Ein prophylaktischer Effekt des Piperacillins gegenüber der Großzahl dieser Keime ist also sehr ungewiß, selbst bei deutlich gestörter Blut-Liquor-Schranke, wie der bereits mehrfach zur Demonstration herangezogene Fall Nr. 10 und auch die Fälle Nr. 1 und 2 zeigen (Zellzahl >1000/3). Piperacillin kann also nicht für die perioperative neurochirurgische Prophylaxe oder gar für die Behandlung gramnegativer bakterieller Meningitis oder Ventrikulitis empfohlen werden.

Schließlich müßten unter der Hypothese eines Wirkungsverlustes für Piperacillin im Medium Liquor mit der Folge höherer MHK, wie es Stille und Helm in ihrer Untersuchung zur Aktivität

von Antibiotika in verschiedenen Körperflüssigkeiten in Liquor für andere Beta-Lactame feststellten (176), die in der vorliegenden Arbeit gefundenen ohnehin niedrigen Liquorkonzentrationen des Piperacillins in noch ungünstigerem Licht bezüglich einer prophylaktischen oder therapeutischen Effizienz erscheinen.

Wie im vorhergehenden Kapitel bei den Ergebnissen bereits belegt, findet sich bei unseren Messungen kein Kumulationseffekt, d. h. ansteigende Liquorkonzentrationen mit zunehmender Anzahl der bei der Bestimmung im Einzelfall bereits verabreichten Infusionen. Eine zweifache Messung bei ein und demselben Patienten mit genügendem zeitlichen Abstand im Hinblick auf einen möglichen Kumulationseffekt wurde nicht vorgenommen.

5.5 Dissoziation von ventrikulären und lumbalen Konzentrationen

In der vorliegenden Arbeit lagen die lumbalen Konzentrationen deutlich höher und erreichten ihren Maximalwert zu einem späteren Zeitpunkt als die ventrikulären Konzentrationen (siehe Abb. 2 u. 4 auf den Seiten 47 c bzw. 48 b). Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Friedrich et al. (62) bei einem Patienten mit gleichzeitig liegender Ventrikel- und Lumbaldrainage, bei dem sich lumbal beständig höhere Mezlocillin- und Eiweißkonzentrationen wie auch höhere Zellzahlen fanden. Auch der protrahiertere lumbale Konzentrationsverlauf war dort mit einem Anstieg der lumbalen Antibiotika-Konzentration um etwa das Doppelte bei Bestimmung drei und vier Stunden nach Infusion ersichtlich. Die hier bei Piperacillin gefundene Dissoziation von ventrikulären und lumbalen Antibiotika-Konzentrationen steht somit in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Dumoff-Stanley, Friedrich, Kane, Norrby und Yogev (45, 62, 91, 131, 210). Die Ursachen für diese Dissoziation wurden im Abschnitt 2.1.4 b bereits ausführlich dargelegt (s. S. 24 ff.).

5.6 Beziehung zwischen Liquorparametern und Liquorkonzentrationen

5.6 a Liquorzellzahl

Während nach dem Großteil der Literaturangaben die Liquorgängigkeit von Antibiotika mit dem Grad der Pleozytose korreliert (131), fand sich bei den hier vorgelegten Ergebnissen keine Korrelation zwischen dem Grad der Pleozytose und den ventrikulären Spitzenkonzentrationen oder zwischen Pleozytosegrad und Liquor-Serum-Verhältnis für das Piperacillin - zumindest was die ventrikulär gefundenen Konzentrationen betrifft (s. Tab. 4 S. 50 b). Auf die oben bereits in diesem Zusammenhang genannten Fälle Nr, 1, 2 und 10 sei hier nochmals zur Illustration verwiesen.

In ähnlicher Weise fand auch Yogev in seiner Untersuchung der Liquorgängigkeit des Nafcillin eine nur geringe Korrelation zwischen dem Liquor-Serum-Verhältnis und dem Pleozytosegrad, wobei es sich hier ebenfalls um ventrikuläre Konzentrationsbestimmungen handelte. Bei einigen Patienten mit milder Pleozytose registrierte er eine ausgezeichnte Liquorgängigkeit, während er bei einigen Patienten mit deutlicher Pleozytose eine viel geringere fand (210).

Hoffmann sah ebenfalls zwischen den lumbalen Mezlocillin-Liquorkonzentrationen seiner Meningitis-Patienten und der Liquorzellzahl keine Korrelation. Es war für ihn keine eindeutige Abhängigkeit der Liquorkonzentrationen vom Entzündungszustand der Hirnhäute erkennbar, auch nicht bei einer kleineren Zahl von Untersuchten, die er zweimal in die Studie aufnahm (81). Eine entsprechende Aussage durch Vergleich der Liquorgängigkeit in verschiedenen Stadien der Schrankenstörung bei ein und demselben Patienten ist hier nicht möglich, da eine solche Doppelbestimmung mit genügendem zeitlichen Abstand und unter gleicher Dosis nicht vorgenommen wurde.

Im Gegensatz zu den eigenen Ergebnissen und den eben zitierten haben verschiedenste andere Studien überzeugend demonstriert, daß selbst eine mäßige Entzündungsreaktion der Meningen in einer deutlich erhöhten Liquorgängigkeit für viele Antibiotika resultiert (131). Es handelt sich dabei jedoch durchwegs um lumbale Konzentrationsbestimmungen.

Geering fand einen Anstieg um mehr als 100 % in der Liquorkonzentration von Ampicillin bei Patienten mit seröser Meningitis (67). Thrupp und andere fanden in der Akutphase einer bakteriellen Meningitis sogar fünf Mal höhere Ampicillin-Liquorspiegel als in der Erholungsphase (184). Auch Llorens-Terol fand für Mezlocillin eine eindeutige Abhängigkeit vom Stadium der Meningitis. In der postakuten Phase war bei seinen Patienten mit einer Ausnahme kein Mezlocillin mehr zu entdecken (104). Bei Strausbaugh korrelierte die Liquorgängigkeit des Amoxycillins ebenfalls mit der Liquorzellzahl, allerdings nur zu dem späteren Zeitpunkt zwischen zwei bis vier Stunden (178). Auch Marmo fand eine Vervielfachung von Amoxycillin-Konzentrationen unter den Bedingungen einer purulenten Meningitis im Vergleich zur Kontrollgruppe (111). Eine enge Korrelation zwischen Penicillin-G-Liquorkonzentrationen und Zellzahl stellte Hieber fest (79).

Friedrich fand auch für die ventrikulären Mezlocillin-Konzentrationen eine eindeutige Abhängigkeit in ihrer Höhe zum Pleozytosegrad, was sich auch in der Ausheilungsphase zeigte. Bei einem Patienten mit intakter Blut-Liquorschranke wurde im Liquor eine Maximalkonzentration von 0,9 µg/ml erreicht, bei Patienten mit Meningitis lagen die Maximalkonzentrationen im Liquor zwischen 5 und 32 µg/ml, wobei sie abhängig waren von der Ausprägung der Meningitis und der Dosierung des Mezlocillin (62).

Für Piperacillin selbst war in der schon mehrfach zitierten Untersuchung von Dickinson bei zwei von drei diesbezüglich auswertbaren Meningitis-Patienten mit zunehmender Therapie-

dauer eine stark abfallende Zellzahl im Liquor deutlich mit einem - wenn auch geringen - Abfall bei den Liquorkonzentrationen vergesellschaftet (42).

Eine Zunahme der Liquorkonzentrationen mit zunehmendem Pleozytosegrad ist aufgrund dieser Untersuchung Dickinsons für Piperacillin und angesichts der bisher zitierten anderweitigen Ergebnisse für andere Antibiotika in den meisten Fällen einigermaßen verläßlich anzunehmen und vorhersehbar. Bei der Großzahl der Untersuchungen mit diesem Ergebnis handelt es sich indes um lumbale Konzentrationsbestimmungen (eine Ausnahme bilden die Ergebnisse von Friedrich), wie auch bei den vier hier ausgewerteten Patienten mit Lumbaldrainage erhöhte Zellzahlen mit erhöhten Liquorkonzentrationen vergesellschaftet sind (im Fall Nr. 12 war bei 2/3 Zellen kein Antibiotikum im Lumbalkanal nachweisbar). Für den ventrikulären Liquor findet sich, wie hier festgestellt wurde, keine solche positive Korrelation, eine sichere Liquorgängigkeit ist selbst bei ausgeprägter Pleozytose im Einzelfall nicht zuverlässig vorhersehbar.

Unterstellt man hier eine statistisch gesicherte Abhängigkeit der lumbalen Antibiotika-Konzentrationen von der Permeabilitätsstörung bei Vorliegen einer größeren Serie, so käme als eine Erklärung für den hier behandelten Unterschied zwischen den Patientengruppen mit Ventrikeldrainage (ohne Korrelation) und Lumbaldrainage die geringe Beteiligung des Spinalraumes am Liquorumsatz infrage, der nicht in dem Maß dem Dilutionseffekt des ventrikulären Liquorkreislaufes unterworfen ist, der die möglicherweise ebenfalls mit dem Grad der Permeabilitätsstörung korrelierten ventrikulären Konzentrationen der festgestellten starken Variation unterwirft (siehe 2.1.4 b). Daneben könnten die unten und in Abschnitt 2.1.3 angesprochenen aktiven Eliminationsprozesse am Plexus zusätzlich zu den Konzentrationsunterschieden des Piperacillins im ventrikulären und lumbalen Liquorraum beitragen.

5.6 b Liquorglukosekonzentration

Nach den vorliegenden Ergebnissen besteht bei den Patienten mit klarem Liquor offensichtlich keine Beziehung zwischen Piperacillin- und Glukosekonzentrationen im Liquor (siehe Tab. 7 S. 51 c). Entsprechende Ergebnisse fanden Strausbaugh für Amoxycillin (178), Hoffmann auch für das Mezlocillin (81).

Allerdings fand Yogev in seiner mehrfach zitierten Arbeit eine hochsingifikante indirekte Proportionalität zwischen Glukosekonzentrationen im Ventrikelliquor und der Liquorgängigkeit von Nafcillin. Diese Beziehung erschien sowohl in der Gruppe der infizierten wie auch in der Gruppe der nichtinfizierten Patienten wichtig, da diejenigen mit bakterieller Ventrikulitis, aber annähernd normalen und nur gering erniedrigten Liquor-Glukose-Konzentrationen niedrige Liquor-Serum-Relationen hatten, Patienten ohne bakterielle Ventrikulitis, aber mit niedrigeren Glukosekonzentrationen dagegen höhere Liquor-Serum-Relationen für Nafcillin zeigten. Danach schien der Übertritt von Nafcillin, obwohl bei entzündeten Meningen gemessen, eher eng mit den Mechanismen korreliert zu sein, die die Glukosekonzentration des Ventrikelliquors kontrollieren (210).

Die positive Korrelation der Liquorglukose mit der Piperacillin-Konzentration in der Gesamtgruppe der hier untersuchten Patienten unter Einschluß derjenigen mit Blutbeimengung muß auf den Antibiotika- und Glukosegehalt des vermehrt übergetretenen Blutserums zurückgeführt werden.

5.6. c Liquoreiweißkonzentration

Eine erhöhte Liquorgängigkeit für Piperacillin scheint nach der hier vorliegenden Untersuchung zwar nicht mit einer Pleozytose, jedoch mit einer erhöhten Permeabilität für Protein verknüpft zu sein. Allerdings führt auch hier eine Blutbeimengung zu dem fälschlichen Eindruck einer zusätzlichen Ver-

stärkung dieser Korrelation (siehe Tab. 5 und 6 auf den S. 50 c bzw. 51 b). Zumindest für den Bereich bis 200 mg% Eiweißgehalt scheint aufgrund der vorliegenden Messungen zwischen Liquorproteingehalt und Antibiotika-Konzentrationen eine direkte Korrelation vorhanden zu sein. Die Patienten mit höherem Proteingehalt im Liquor zeigen eher niedrige (Fall Nr. 2) bzw. fehlende Antibiotika-Konzentrationen (Fall Nr. 6 und 10).

Gegenteilige Ergebnisse mit fehlender Korrelation zwischen Antibiotika- und Eiweiß-Konzentrationen im Liquor fanden Hoffmann für Mezlocillin (81) und Yogev bei Nafcillin (210). Bei Strausbaugh korrelierte die prozentuale Liquorgängigkeit nur zu einem frühen Zeitpunkt mit der Liquor-Protein-Konzentration (1 1/2 Stunden) (178). Bei Hieber waren mit zunehmender Therapiedauer abfallende Penicillin-G-Liquorkonzentrationen mit einer zunehmenden Normalisierung der Liquorproteinspiegel vergesellschaftet (79).

5.7 Einfluß einer Steroidtherapie

Eine Steroidtherpaie ist, wie die Ergebnisse zeigen, mit niedrigeren Piperacillin-Liquor-Konzentrationen vergesellschaftet (siehe Tab. 8 S. 52 b). Der von den Steroiden angenommene Effekt einer Stabilisierung der Blut-Liquor-Schranke bestätigt sich hier. Unter dem Aspekt der erwünschten Liquorgängigkeit des Piperacillin ist dies allerdings ein nachteiliger Effekt. Bereits früher geäußerte Vermutungen von Kramer und Scheld bezüglich der sekundären Verminderung der Penetration von Antibiotika über die Blut-Hirn-Schranke unter dem Einfluß von Steroiden (97, 163) werden somit für die Blut-Liquor-Schranke für Piperacillin bestätigt.

5.8 Beziehung zwischen parenteraler Dosis und Liquorkonzentrationen

Es fanden sich in dieser Untersuchung höhere Piperacillin-Konzentrationen im Liquor in Abhängigkeit von der Dosierung bezogen auf das Körpergewicht (s. Tab. 9 auf S. 52 c). Auch bei dem Patienten Nr. 8, der ein zweites Mal mit einer Dosiserhöhung auf 6 g i. v. untersucht wurde, war eine deutliche Steigerung der Liquorwerte zu verzeichnen. In diesem Fall war es jedoch fraglich, ob die Dosiserhöhung alleine zur Steigerung der Liquorkonzentrationen führte. Wie es die gleichzeitigen Veränderungen der Liquorparameter dieses Patienten, vor allem die Proteinerhöhung, andeuten, kann diese Konzentrationserhöhung des Piperacillin im Liquor zumindest zum Teil auch durch eine geänderte Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke zu diesem Zeitpunkt zustande gekommen sein.

Auch nach der bereits mehrfach zitierten Übersichtsarbeit von Norrby bringen im allgemeinen hohe Serumwerte höhere Liquor- und Hirngewebskonzentrationen als niedrigere Serumkonzentrationen (131). Entsprechende Beobachtungen machte Strausbaugh in seiner Arbeit zur Liquorgängigkeit des Amoxycillin (178). In der hier untersuchten Gruppe von Patienten mit klarem Liquor war diese Beziehung besonders auffällig, auch fand sich dabei eine deutliche Erhöhung der Liquor-Serum-Relation bei Erhöhung der Dosis. Im Gegensatz dazu korrelierten diese in der eben zitierten Arbeit von Strausbaugh nicht mit der applizierten Dosis. Auch in seiner Untersuchung über die Liquorgängigkeit von sechs Antistaphylokokken-Antibiotika konnte er keine signifikante Korrelation zwischen Dosierung und prozentualer Penetration aufdecken (177).

5.9 Hydrozephalus und Liquorkonzentrationen

Bei den Ergebnissen fiel auf, daß bei Gruppe I in den Fällen eines Hydrozephalus aresorptivus (Fälle 4 und 9) deutlich

erhöhte Piperacillin-Ventrikel-Konzentrationen registriert werden konnten (s. Tab. 10 S. 53 b). Eine Erklärung dafür könnte sich neben der Störung der Rückresorption in den Pacchioni'schen Granulationen in diesen Fällen auch dadurch bieten, daß Piperacillin auf denselben oder einen ähnlichen Rücktransportmechanismus über den Plexus angewiesen ist wie Penicillin G und andere schwache organische Säuren, wie es die unter 2.1.3 d angeführten Probenecid-Experimente gezeigt haben. Bei einer Störung dieser Rückresorptionsmechanismen käme es folglich zur Anhäufung der Substanz (s. a. 2.1.4 b).

Auch bei den Patienten mit Lumbaldrainage sticht ein Patient, nämlich Fall Nr. 16, durch deutlich erhöhte Piperacillinkonzentrationen im Liquor hervor, vorausgesetzt, man läßt wieder den Fall Nr. 15 mit atypisch erhöhten Liquorkonzentrationen (ohne augenfällige Erklärung dafür) außer acht, wie auch die Tatsache der auf 6 g erhöhten Dosis. Auch hier böte sich als augenfälligste Erklärung eine Resorptionsstörung an, in diesem Fall eine posttraumatische, die vier Wochen nach dem Schädel-Hirn-Trauma zum Persistieren einer Liquorfistel führte. Die übrigen drei Fälle Nr. 13, 14 (Hypophysenadenome) und 12 (Low-pressure-Hydrozephalus) hatten keine bzw. höchstens eine geringe Liquorresorptionsstörung.

Eine Auswertung nach einer möglicherweise vorhandenen Beziehung zwischen der Weite der Ventrikel und den Antibiotika-Konzentrationen darin konnte aus den bereits erläuterten Gründen hier nicht erfolgen (siehe 4.9). Mögliche Zusammenhänge dabei wurden bereits im Abschnitt 2.1.4 b diskutiert. Nach James hatte jedenfalls die Ventrikelgröße keinen vorhersagbaren Einfluß auf die Liquor-Antibiotika-Konzentrationen (87).

5.10 Vorteil von liquorableitenden Drainagesystemen bei Liquorgängigkeitsprüfungen

Der Vorteil von liquorableitenden Drainagesystemen bei Liquorgängigkeitsprüfungen von Antibiotika wurde hier erneut illustriert: Sie eröffnen die Möglichkeit fast beliebig vieler Konzentrationsbestimmungen im Liquor unter Erhalt des zeitlichen Verlaufs sowohl innerhalb eines Dosierungsintervalls wie auch unter Vergleich von verschiedenen Stadien der Schrankenstörung - dies alles bei relativ wenigen Patienten.

Friedrich gewann an nur fünf neurochirurgischen Patienten mit Ventrikeldrainage insgesamt 81 Liquorproben. Auch hier war deshalb das Studium der Kinetik im Liquorraum möglich (62). In der hier vorliegenden Arbeit wurden bei 15 Patienten 50 Liquorproben gewonnen, mit vier zusätzlichen Bestimmungen bei Patient Nr. 8 nach erhöhter Dosis. Hingegen führten Llorens-Terol 36 Lumbalpunktionen an 32 Patienten durch (104), Hoffmann 14 Punktionen an zehn Patienten (81). Modai führte an neun Patienten jeweils eine Lumbalpunktion durch (122). Dickinson allerdings nahm immerhin 15 Punktionen an nur vier Meningitis-Patienten vor (42).

Ventrikeldrainagen sollten deshalb in Zukunft häufiger und systematischer als bisher für Liquorgängigkeitsprüfungen weiterer Antibiotika genutzt werden, um zu mehr Daten darüber zu gelangen. Sie sollten allerdings im Sinne einer standardisierten Methode verwandt werden, um bezüglich der Penetration eine bessere Vergleichbarkeit der Substanzen bzw. der Studien untereinander zu erreichen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

- Piperacillin, in der Standarddosierung intravenös gegeben, penetriert die Blut-Liquor-Schranke bei intakten oder leicht entzündeten Meningen (wie z. B. perioperativ oder in Fällen posttraumatischer oder postoperativer Liquorfisteln und bei liegenden Drainagesystemen) wie andere Beta-Lactame nicht oder nur in sehr geringem Ausmaß. Selbst bei massiver Schrankenstörung ist seine Liquorgängigkeit unzuverlässig.

- Die gemessenen Liquorkonzentrationen unterliegen einer starken Variation und erheblichen Streubreite von Patient zu Patient. Sie sind für den Einzelfall nicht vorhersagbar, da keine ausreichend sichere Korrelation zu den Liquorparametern besteht, auch nicht zur Zellzahl.

- Diese Unverläßlichkeit gilt auch für den Konzentrationsbereich bis 1 µg/ml, so daß selbst eine Behandlung der sog. natürlichen Meningitiden mit Piperacillin mit Unwägbarkeiten behaftet ist, da selbst diese niedrige Konzentration im Einzelfall nicht immer sicher erreicht wird. Abgesehen davon zeigt Piperacillin dabei in diesem Konzentrationsbereich keinen Vorteil gegenüber anderen Penicillinen, was antibakterielle Wirksamkeit, Liquorgängigkeit und Verträglichkeit angeht.

- Es werden nur sehr niedrige Wirkspiegel im Liquorraum erreicht. Die zur Hemmung der klinisch wichtigsten nosokomialen (gramnegativen und anaeroben) Erreger erforderlichen minimalen Hemmkonzentrationen werden bei weitem unterschritten.

- Piperacillin ist also angesichts dieser Ergebnisse für eine perioperative oder sonstige prophylaktische Anwendung auf dem Gebiet neurochirurgischer Infektionsgefährdung nicht geeignet.

- Mit Hilfe externer Ventrikeldrainagen kann die Kinetik eines Antibiotikums im ventrikulären Liquor in ihrem Ablauf zu jedem Zeitpunkt verfolgt werden, auch in mehreren unterschiedlichen Stadien der Schrankenstörung und bei unterschiedlicher Dosierung. Man erhält damit die Konzentrationen am gewünschten Wirkungsort selbst, während die sonst meist verwendeten - durchwegs höheren - lumbalen Konzentrationen die tatsächlichen Wirkspiegel am Ort der Infektion nicht adäquat widerspiegeln.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ajir, F., et al.: Effect of Prophylactic Methicillin on Cerebrospinal Fluid Shunt Infections in Children. Neurosurgery 9: 6 - 8 (1981)

2. Alvarez-Garijo, J.: Infection Rate with and without Prophylactic Antibiotic Therapy after Shunt Insertion for Hydrocephalus. Monogr. neural Sci., 8: 66 - 68 (1982)

3. Andersson, H., Alestig, K.: Penetration of doxycycline into CSF. Scand J Infect Dis. Suppl. 9: 17 (1976)

4. Antibiotika-Fibel, 4th ed., p. 116, Stuttgart 1975

5. Baier, R., Puppel, H.: In-vitro-Untersuchungen von Piperacillin. Med. Klin. 50: 1923 -27 (1979)

6. Barling, R.,Selkon, J.: The penetration of antibiotics into cerebrospinal fluid and brain tissue. J. of Antimicrobial Chemotherapy 4: 203 - 227 (1978)

7. Barrett, F.F., et al.: Ampicillin in the treatment of acute suppurative meningitis. J of Pediatrics 69: 343 - 53 (1966)

8. Barza, M.: The effect of protein-binding on the distribution of antibiotics and the problem of continuous versus intermittent infusion. Infection 4 (Suppl. 2): 144 (1976)

9. Barza, M., Weinstein, L.: Pharmacokinetics of the penicillins in man. Clin Pharmacol Ther 1: 297 (1976)

10. Batra, V.K., et al.; Piperacillin kinetics. Clin. Pharmacol. Ther. 26: 41 - 53 (1979)

11. Bayston, R.: Antibiotic prophylaxis in shunt surgery. Develop. Med. Child Neurol. 17, Suppl. 35: 99 (1975)

12. Beam, T.R., Allen, J.C.: Blood, brain, and cerebrospinal fluid concentrations of several antibiotics in rabbits with intact and inflamed meninges. Antimicrob. Agents Chemother. 12: 710 - 716 (1977)

13. Beck, J.M., Brande, A.J.: The superiority of a triple sulfonamide preparation in producing high spinal fluid concentrations in meningitis. Antibiot Med Clin Ther 3: 454 - 457 (1956)

14. Bell, W.E.: Treatment of Bacterial Infections of the Central Nervous System. Ann. Neurol. 9: 313 - 327 (1981)

15. Belohradsky, B.H.: Intravenous cefotaxime in children with bacterial meningitis. Lancet 61 - 63 (1980)

16. Belsey, M.A., et al: Dexamethasone in the treatment of acute bacterial meningitis: the effect of study design on the interpretation of results. Pediatrics 44: 503 - 513 (1968)

17. Bennett, J.V., et al.: Simplified, accurate method for antibiotic assay of clinical specimes. Appl Microbiol. 14: 170 - 177 (1966)

18. Berger, N., Piotrowski, H.D.: Nicht-fermentierende gramnegative Stäbchen im Untersuchungsmaterial eines Routinelaboratoriums. Med. Mikrobiol. Immunol. 165: 169 - 179 (1978)

19. Bodey, G.P., Le Blanc, B.: Piperacillin: in vitro evaluation. Antimicrob. Agents Chemother. 14: 78 - 87 (1978)

20. Bodey, G.P., Pan T.: Mezlocillin: in vitro studies of a new broad spectrum penicillin. Antimicrob. Agents Chemother. 11: 74 - 79 (1977)

21. Bodey, G.P., Rodrigues, V., Stewart, D.: Clinical pharmacological studies of carbenicillin. Am J Med Sci 257: 185 - 190 (1969)

22. Bodey, G.P., Terrell, L.M.: In vitro activity of carbenicillin against Gramnegative bacilli. J. Bacteriol. 95: 1587 - 1590 (1968)

23. Boger, W.P., Gavin, J.J.: Sulfamethoxazole: comparison with sulfisoxazole and sulfaethidole and cerebrospinal fluid diffusion. Antibiot Chemother 33: 72 (1968)

24. Brodie, B.B., et al.: The importance of dissociation constant and lipid solubility in influencing the passage of drugs into the cerebrospinal fluid. J. Pharmacol. Exp. Ther. 130: 20 (1960)

25. Brückner, O., et al.: Penetration of the New Cephalosporins Cefotaxime, Cefsulodin and of Piperacillin into Human Cerebrospinal Fluid. VIII. Int. Congress of Infections and Parasitic Diseases, 3: 4, Stockholm 1982

26. Cannon, G.H., Lietman, P.S.: Gramnegative bacillary meningitis. J. Hopkins Med J 143: 60 - 63 (1978)

27. Chang, M.J., et al.: Kanamycin and gentamicin treatment of neonatal sepsis and meningitis. Pediatrics 56: 695 - 699 (1975)

28. Chisholm, G., et al.: Concentration of antibacterial agents in interstitial tissue fluid. Brit. med. J.: 569 (1973)

29. Clark, B.J.: Piperacillin: A Review of Laboratory Experimental Data, Including in Vitro Microbiology. In: Piperacillin Symposion München - Martinsried 1980, Hsg. W. Siegenthaler, S. 12 ff.

30. Clumeck, N., et al.: Amoxycillin entry into human cerebrospinal fluid: comparison with ampicillin. Antimicrob Agents Chemother 14: 531 - 532 (1978)

31. Cooperative Study Group: The effectiveness of hydrocortisone in the management of severe infections. JAMA (J. Am. Med. Assoc.) 183: 462 - 465 (1963)

32. Cutler, R.W.P., et al: Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man. Brain 91: 707 - 720 (1968)

33. Dacey, R.G., Sande, M.A.: Effect of probenecid on cerebrospinal fluid concentrations of penicillin and cephalosporin derivatives. Antimicrob Agents Chemother 6: 437 - 441 (1974)

34. Daschner, F.: Untersuchungen zur Frage des Synergismus zwischen Piperacillin und Aminoglykosiden bei gramnegativen nichtfermentierenden Keimen. In: Piperacillin-Symposion, München - Martinsried 1980, Hsg. W. Siegenthaler, et al., S 35 ff.

35. Daschner, F.: Hygiene auf Intensivstationen. Springer, Berlin 1981

36. Daschner, F., Langmaack, H., et al.: Combination Effect of Piperacillin with Four Aminoglycosides on Nonfermenting Gram-Negative Bacteria. Chemotherapy 27: 39 - 43 (1981)

37. Davson, H., Smith, H.V.: Discussion on the penetration of drugs into the cerebrospinal fluid. Proc. r. Soc. Med. 50: 963 - 966 (1957)

38. Davson, H., Hollingsworth, G., Megal M.B.: The mechanism of drainage of the cerebrospinal fluid. Brain. 93: 665- 678 (1970)

39. Deacon, S.: Factors Affecting the Assay of Gentamicin by the Plate Diffusion Method. J. clin. Path. 29: 54 - 57 (1976)

40. Dettli, C., et al.: Über die Pharmakokinetik der Cephalosporine im Liquor cerebrospinalis. Infection 4, Suppl. 3: 195 - 202 (1976)

41. Dewhurst, K.: The use of probenecid for increasing penicillin concentrations in cerebro-spinal fluid. Acta Neurol Scand 45: 253 - 256 (1969)

42. Dickinson, G.M., et al.: Clinical Evaluation of Piperacillin with Observations on Penetrability into Cerebrospinal Fluid. Antimicrob. Agents Chemother. 20/4: 481 - 486 (1981)

43. Dixon, R.L., et al.: Evidence of active transport of benzyl-^{14}C-penicillin from cerebrospinal fluid to blood. J Pharm Sci 58: 1106 (1969)

44. Domer F.R.: Basic physiology of cerebrospinal fluid outflow. Exp. Eye Res. 24 (Suppl): 323 - 333 (1977)

45. Dumoff-Stanley, E., et al.: The absorption into and distribution of penicillin in the cerebrospinal fluid. J Clin Invest 25: 87 (1946)

46. Dunkle L.M.: Central nervous system chloramphenicol concentration in premature infants. Antimicrob. Agents Chemother 13: 427 - 429 (1978)

47. Eichenwald, H.F.: Some observations on dosage and toxicity of kanamicin in premature and full-term infants. Ann of the New York Acad of Sciences 132: 984 - 991 (1966)

48. Elfving J., Pettay, O.: Some sources of error in monitoring antibiotic treatment. Progress in Chemotherapy, Ed. Daikos. Hellenic Society for Chemotherapy. pp.: 211 - 218 (1974)

49. Ellis, C.J., Walter, P.H.: Pseudomonas meningitis treated with azlocillin. British Med J 2: 767 (1979)

50. Everett, E.D. Strausbaugh, L.J.: Antimicrobial Agents and the Central Nervous System. Neurosurgery, Vol. 6, No. 6.: 691 - 714 (1980)

51. Feldmann, S., et al.: Effect of cortisone and hydrocortisone on pia-archnoid adhesions. Arch. Neurol. Psychiatry 74: 681 - 688 (1956)

52. Fenstermacher, J.D., Rall, D.P.: Physiology and pharmacology of cerebrospinal fluid. Int. Encyclop. of Pharmacol. and Therap., pp. 35 - 81, Oxford 1972.

53. Fisher, L.S., et al.: Cephalothin and cephaloridine therapy for bacterial meningitis. Ann. of Int. Med. 82: 689 - 693 (1975)

54. Fishmann, R.A.: Blood-brain and CSF barriers to penicillin and related organic acids. Arch Neurol 15: 113 (1966)

55. Fossieck, B.E., et al.: Nafcillin entry into human cerebrospinal fluid. Antimicrob. Agents Chemother 11: 965 - 967 (1977)

56. Friedman, C.A., et al.: Chloramphenicol disposition in infants and children. J Pediatr 95: 1071 - 1077 (1979)

57. Friedrich, H.: Untersuchungen zur Liquorgängigkeit einiger Chemotherapeutika und zur perioperativen Chemoprophylaxe neurochirurgischer Infektionen. Habil. schrift Med. Hochsch. Hannover (1980)

58. Friedrich, H., Haensel, G.: Liquorspiegeluntersuchungen einer Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Kombination im Ventrikelliquor bei neurochirurgischen Patienten. Acta Neurochir. 37: 271 - 280 (1977)

59. Friedrich, H., Haensel-Friedrich, G.: Perioperative Chemoprophylaxis in Shunt Operations. Adv. Neurosurg. 6: 52 (1978)

60. Friedrich, H., Haensel-Friedrich, G.: Investigations of Antibiotic Levels in the Cerebrospinal Fluid. Adv. Neurosurg 9: 120 (1981)

61. Friedrich, H., Haensel-Friedrich, G., Daschner, F.D.: Investigations of Cefuroxime levels in the Cerebrospinal Fluid of Patients with and without Meningitis. Chemotherapy 26: 91 - 97 (1980)

62. Friedrich, H., Pelz, K., Hänsel-Friedrich, G., Isele, E.: Liquorspiegeluntersuchung von Mezlocillin bei Patienten mit und ohne Meningitis. Inn. Med. 6: 165 - 172 (1979)

63. Fries, N., et al.: Untersuchungen zur Liquorgängigkeit von Trimethoprim im Kindesalter. Fortschr Med 93: 1178 (1975)

64. Fu, K.P., Neu, H.C.: Piperacillin, a new penicillin active against many bacteria resistant to other penicillins. Atnimicrobial Agents and Chemotherapy 13 (3): 358 - 367 (1978)

65. Galvao, P.A.A., et al.: Cefoxitin penetration into cerebrospinal fluid in patients with purulent meningitis. Antimicrob. Agents Chemother 17: 526 - 529 (1980)

66. Garvey, G.: Current concepts of bacterial infections of the CNS. J. Neurosurg. 59: 735 - 744 (1983)

67. Geering J.M., Just, M.: Blut-Liquor-Verteilung von Ampicillin bei Patienten mit und ohne seröse Meningitis. Monatsschr. Kinderheilkd 123 (7): 545 - 547 (1975)

68. Goiten, K., et al.: Penetration of parenterally administered gentamicin into the cerebrospinal fluid in experimental meningitis. Chemotherapy 21: 181 - 188 (1975)

69. Gootz, T.D., et al.: In Vitro Activity of Furazlocillin (Bay K 4999) compared with Those of Mezlocillin, Piperacillin and Standard Beta-Lactam Antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother 15/6: 783 - 791 (1979)

70. Grehn, M.D.: Nicht-fermentierende gramnegative Bakterien. Identifizierung im Klinisch-Bakteriol. Laboratorium und Pathogenetische Bedeutung für den Menschen (ausgenommen Ps. aeruginosa); Habil.schrift Heidelberg (1977)

71. Grimm, H.: Vergleichende MHK-Bestimmungen neuerer Antibiotika und Regressionsanalysen für Piperacillin. In: Piperacillin-Symposion München - Martinsried, Hsg. Siegenthaler, W., et al., S. 40 ff. (1980)

72. Grove, D.A., Randall, W.A.: Assay methods of antibiotics. A laboratory manual. p. 188 - 196. New York Med. Encyclopedia Inc., New York (1967)

73. Haines, S., Taylor, F.: Prophylactic Methicillin for Shunt Operations: Effects on Incidence of Shunt Malfunction and Infection. Child's Brain 9: 10 - 22 (1982)

74. Hansen, J.B.: The combination Trimethoprim-Sulphamethoxazole. Antibiot. Chemother. 25: 217 - 232 (1978)

75. Harbin, G.L., Hodges, G.R.: Corticosteroids as adjunctive therapy for acute bacterial meningitis. South. Med. J. 72: 977 - 980 (1979)

76. Heinrich,S.: Erfahrungen mit Piperacillin in der bakteriologischen Routinetestung (Agar-Diffusionstest) unter besonderer Berücksichtigung der Testung von Staphylokokken gegen Penicilline. In: Klinische Bewertung von Antibiotika - Piperacillin. Wissenschaftliche Arbeitstagung Wolfratshausen April 1981 (Fa. Lederle)

77. Helm, E.: Antibakterielle Aktivität von Antibiotika in Körperflüssigkeiten. Habil.schrift, Frankfurt (1976)

78. Helwig, H.: Infektionen der Meningen. In: Walter, A., Heilmeyer, L., Antibiotika-Fibel, Thieme, Stuttgart (1975)

79. Hieber, J.P., Nelson, J.D.: A pharmacological evaluation of penicillin in children with purulent meningitis. New Engl J Med 297/8: 410 - 413 (1977)

80. Höffler, D., et al.: Piperacillin Pharmacokinetics in Patients with Normal and Impaired Renal Function. In: Piperacillin-Symposion München - Martinsried 1980, Hsg. Siegenthaler, W., et al. S 115 ff.

81. Hoffmann, H.G., et al.: Mezlocillinkonzentration im Liquor bei Virusmeningitis. Infection 8: 162 - 164 (1980)

82. Howell, A., et al.: Effect of protein binding on levels of ampicillin and cloxacillin. Clin. Pharmacol. Ther. 13: 724 (1972)

83. Humbert, G., et al.: Cefoxitin concentrations in the cerebrospinal fluid of patients with meningitis. Antimicrob Agents Chemother 17: 675 - 678 (1980)

84. Humphreys, D.M.:Results of European Studies. In: Piperacillin-Symposion München - Martinsried 1980, Hsg. Siegenthaler, W., et al., S 78 ff.

85. Issell, B.F., et al.: Clinical pharmacology of mezlocillin. Antimicrob. Agents Chermother. 13: 180 (1978)

86. James, H., Walsh, J., Wilson, H., Connor, J.: The Management of Cerebrospinal Fluid Shunt Infections. A Clinical Experience. Acta Neurochirurgica 59: 157 - 166 (1981)

87. James, H., Wilson, H.D., Connor, J., Walsh, J.W.: Intraventricular Cerebrospinal Fluid Antibiotic Concentrations in Patients with Intraventricular Infections. Neurosurgery 10: 50 - 53 (1982)

88. Johnson, R.N., et al.: Mechanism for intracranial hypertension during experimental subarachnoid hemorrhage: acute malfunction of arachnoid villi by components of plasma. Trans. Am. Neurol. Assoc. 103: 138 - 142 (1979)

89. Kaiser, A.B., McGee, Z.A.: Tobramycin in the therapy of post-surgical Gram-negative meningitis. In: Proceedings of the 8th International Congress of Chemotherapy: pp. 433 - 436, Athens 1974

90. Kaiser, A.B., McGee, Z.A.: Aminoglycoside therapy of gramnegative bacillary meningitis. N. Eng. J. Med. 293: 1215 - 1220 (1975)

91. Kane, J.G., et al.: Nafcillin concentration in cerebrospinal fluid during treatment of staphylococcal infections. Ann Intern Med 87: 309 - 311 (1977)

92. Karvounis, P., et al.: Antibiotic Prevention of Experimental Staphylococcal Meningitis. J. Neurosurg. 28 (1): 45 - 47 (1968)

93. Kelly, R.S., et al.: Studies on the absorption and distribution of chloramphenicol. Pediatrics 8: 362 (1951)

94. Kemmerich B., Lode, H.: Die Behandlung pulmonaler Infektionen in der Intensivmedizin. Intensivbehandlung 8/4: 133 - 141 (1983)

95. Kirwin, W.O,: Cerebrospinal fluid cotrimoxazole levels. J Irish Med Assoc 67: 76 - 77 (1974)

96. Knothe, H., Dette, G.A.: Antibiotika in der Klinik. Wiesbaden (1981)

97. Kramer, P.W., et al.: Antibiotic penetration of the brain. A comparative Study. J. Neurosurg 31: 295 - 302 (1969)

98. Kunin, C.M.: Effect of serum binding on the distribution of penicillin in the rabbit. J. Lab. Clin. Med. 65: 406 (1965)

99. Lafaix, C., et al.: Therapy of bacterial meningitis with sulfamethoxazole-trimethoprim. Seventh Int C Chem. 1: 1227 - 1229 (1972)

100. deLemos, R.A., Haggerty, R.J.: Corticosteroids as an adjunct to treatment in bacterial meningitis. A controlled clinical trial. Pediatrics 44: 30 - 34 (1969)

101. Lerner, P.J.: Penetration of cephaloridine into cerebrospinal fluid. Am J Med Sci 262: 321 - 326 (1971)

102. Lerner, P.J.: Selection of antimicrobial agents in bacterial infections of the nervous system. Adv. Neurol. 6: 169 (1974)

103. Lithander, A., Lithander, B.: The passage of penicillin into cerebrospinal fluid after parenteral administration in staphylococcal meningitis. Acta Pathol Microbiol Scand 56: 435 (1962)

104. Llorens-Terol, J., et al.: Treatment of Childhood Meningitis with Mezlocillin. Arzneimittelforschung 29 (12A): 2001 - 2002 (1979)

105. Lode, H., Elvers, A., Koeppe, P., Borner, K.: Comparative pharmacokinetics of apalcillin and piperacillin. Antimicrob. Agents Chemother. 25 (1): 105 - 108 (1984)

106. Lode, H., Niestrath, U., Koeppe, P., Langmaack, H.: Azlocillin und Mezlocillin: Zwei neue semisynthetische Acylureidopenicilline. Infection 5: 163 - 169 (1977)

107. Lorenzo, V.A., et al.: Relationship between cerebrospinal fluid formation, absorption and pressure in human hydrocephalus. Brain 93: 679 - 692 (1970)

108. Love, W.C., et al.: Treatment of pneumococcal meningitis with cephaloridine. Postgrad. Med. J. (Suppl.) 46: 155 (1970)

109. Machka, K., et al.: In vitro Acitivity of Piperacillin compared with that of Ampicillin, Ticarcillin, Azlocillin, and Mezlocillin. Arzneim. Forsch. Drug Res. 30 (I), 2: 204 - 307 (1980)

110. Mangi, R.J., et al.: Amer. J. Med. 59: 829 - 836 (1975)

111. Marmo, E., et al.: Levels of Amoxycillin in the Liquor during continuous Intravenous Administration. Chemotherapy 28: 171 - 175 (1982)

112. Martens, F.: Konzentrationsbestimmungen von Gentamicin in Liquor und Serum bei Meningitiskranken und neurochirurgischen Patienten. Inagural-Dissertation, Med FU Berlin (1978)

113. McComb, J.G.: Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption. J. Neurosurg. 59: 369 - 383 (1983)

114. McCracken, G.H., et al.: Pharmacological evaluation of gentamicin in serious neonatal infections. J. of Infect. Dis. 124: 214 - 223 (1971)

115. McCracken, G.H.: The rate of bacterial response to antimicrobial therapy in neonatal meningitis. Am J Dis Child 123: 547 - 553 (1972)

116. McLaurin, R.: Infected cerebrospinal fluid shunts. Surg. Neurol. 1: 191 (1973)

117. Milhorat, T.H.: The third circulation revisited. J. Neurosurg. 42: 628 - 645 (1975)

118: Millen, J.W., Rogers, G.E.: J. biophys. biochem. Cytol. 2: 407 (1956)

119. Millen, J.W., Woollam, D.H.M.: J. Anat. Lond. 87: 114 (1953)

120. Mitsuhashi, S., et al.: Antibacterial acitivities of piperacillin, a new synthetic penicillin, p. 603-605. In: Siegenthalter, W. and Luthy, R. (ed)., Current chemotherapy. American Society for Microbiology, Washington, D.C. (1978)

121. Modai, J., Avril, M., Manuel, C., Bure, A.: Beurteilung der Mezlocillin-Therapie bei bakterieller Meningitis. Current Chemotherapy and Infections Disease, Vol. I: 1024 - 1026 (1980)

122. Modai, J., Pierre, J., Bergogne-Berezin, E., Avril, M.: Cerebrospinal Fluid Penetration of Mezlocillin. Drug Res. 29 (II), Nr. 12 a (1979)

123. Moellering, R.C. Jr., Fischer, E.G.: Realtionship of intraventricular gentamicin levels to cure of meningitis. J. Pediatr. 81: 534 - 537 (1972)

124. Morikawa, Y., et al.: Experimental studies on the passage of various antibiotics into the cerebrospinal fluid in staphylococcal meningitis in rabbits. I. semi-synthetic penicillins. Jpn. J. Antibiot. 31/5: 260 - 268 (1978)

125. Morikawa, Y., et al.: Exp. studies on the passage of antibiotics into cerebrospinal fluid in staphylococcal meningitis in rabbits. II. Cephaloridine, cephalothin and cefazolin. Jpn. J. Antibiot. 31/6: 325 - 333 (1978)

126. Morrice, J.J., Young, D.G.: Bacterial Colonisation of Holter Valves, a Ten-year Survey. Develop. Med. Child Neurol. 16, Supp. 32: 85 - 90 (1974)

127. Morrison, J.A., Batra, V.K.: Pharmacokinetics of Piperacillin Sodium in Man. Drugs Exptl. Clin. Res. 5 (2-3): 105 - 110 (1979)

128. Nair, S.R., et al.: Penetration of cefoxitin into cerebrospinal fluid and treatment of meningitis caused by gramnegative bacteria. Rev Infect Dis 1: 134 - 141 (1979)

129: Nilsson, L.: Factors Affecting Gentamicin Assay. Antimicrob. Agents Chemother. 17: 918 - 921 (1980)

130. Nolan, C.M., et al.: Experimental pneumococcal meningitis. IV. The effect of methylprednisolone on meningeal inflammation. J. Lab. Clin. Med. 91: 979 - 988 (1978)

131. Norrby, R.: A Review of the Penetration of Antibiotics into CSF and its Clinical Significance. Scand. J. Infect. Dis., Suppl. 14: 296 - 309 (1978)

132. Oppenheimer, S., et al.: Pathogenesis of meningitis, VIII. Cerebrospinal fluid and blood concentrations of methicillin, cephalothin, and cephaloridine in experimental pneumococcal meningitis. J Lab Clin Med 73: 535 (1969)

133. Overturf, G.D., et al.: Comparative trial of carbenicillin and ampicillin therapy for purulent meningitis. Antimicrob Agents Chemother 11: 420 - 426 (1977)

134. Pipril - Piperacillin. Produktinformation der Fa. Lederle-Cyanamid, Wolfratshausen, Ausgabe Okt. 1980

135. Pollay, M.: Transport mechanisms in the choroid plexus. Fed Proc 33: 2064 (1974)

136. Pollay, M.: Review of spinal fluid physiology: production and absorption in relation to pressure. Clin. Neurosurg. 24: 254 - 269 (1976)

137. Prockop, L.D., Fishman, R.: Experimental pneumococcal meningitis. Permeability changes influencing the concentration of sugars and macromolecules in cerebrospinal fluid. Arch. Neurol. 19: 449 - 463 (1968)

138. Rahal, J.J.Jr.: Treatment of gram-negative bacillary meningitis in adults. Ann Intern. Med. 77: 285 - 302 (1972)

139. Rall, D.P., et al.; Distribution of drugs between blood and cerebrospinal fluid: general methodology and effects of pH gradients. J Pharmacol Exp Ther 125: 185 (1959)

140. Reese, T.S., Karnowsky, M.J.: Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. J Cell Biol 34: 207 - 217 (1967)

141. Reese, T.S., et al.: Electron microscope study of the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers with microperoxidase. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 30: 137 - 138 (1971)

142. Reeves, D.S., Bywater, M.J.: Assay of antimicrobial agents, p. 21 - 78. In: J de Louvois (ed.), Selected topics in clinical bacteriology, Baillière Tindall. London 1976

143. Reynolds, R.C.: Pneumococcal meningitis. The effect of adrenal steroids on the level of consciousness. Bull. Johns Hopkins Hosp. 119: 276 - 282 (1966).

144. Ribble, J.C., Braude, A.I.: ACTH and adrenal steroids in the treatment of pneumococcal meningitis in adults. Am. J. Med. 24: 68 - 79 (1958)

145. Richards, M.L., et al.: Antimicrobial Penetration into Cerebrospinal Fluid. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy. Vol. 15: 341 - 368 (1981)

146. Rodriguez, V.,et al.: Gentamicin sulfate distribution in body fluids. Clinical Pharmacology and Therapeutics II: 275 - 281 (1970)

147. Rosin. H.: Antibiotika und Meningitis purulenta. Urban und Schwarzenberg, München (1976)

148. Rosin, H., Nixdorf, A., Spira, J.: Konzentrationsbestimmung von Antibiotika durch Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie: Chloramphenicol. Referat Arbeitstagung Dt. Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Mainz (1978)

149. Rosin, H.: Meningitis purulenta. Dtsch. med. Wschr. 104: 1277 - 1281 (1979)

150. Roy, T.E., et at.: Studies on the absorption of chloramphenicol in normal children in relation to the treatment of meningitis. Antibiotics and Chemother. 1965: 1044 - 1050 (1966)

151. Rubenfire, M., et al.: Gentamicin therapy of paracolobactrum epidural abscess and meningitis. Am J Med Sci 257: 191 - 197 (1969)

152. Rubenis, M., et al.: Laboratory studies on gentamicin. Antimicrob. Agents and Chemother., 3: 153 - 156 (1963)

153. Ruedy, J.: The concentration of penicillins in the cerebrospinal fluid and brain in rabbits with experimental meningitis. Can J Physiol Pharmacol 43: 763 - 772 (1965)

154. Ruedy, J.: The concentration of cephaloridine in the cerebrospinal fluid of rabbits with experimental meningitis. Postgraduate Medical Journal 43 (Suppl.): 146 - 147 (1967)

155. Sabel, K.G., Brandenburg, A.: Treatment of meningitis and septicemia in infancy with a sulfamethoxozole/trimethoprim-combination. Acta Paediatr Scand 64: 25 - 32 (1975)

156. Salmon, J.: Adult hydrocephalus evaluation of shunt therapy in 80 patients. J. Neurosurg. 37: 423 (1972)

157. Sande, M.A., et al.: Factors influencing the Penetration of Antimicrobial _Agents into the Cerebrospinal Fluid of Experimental Animals. Scand J Infec Dis, Suppl. 14: 160 - 163 (1978)

158. Scarff, T., et al.: External Drainage for Ventricular Infection following Cerebrospinal Fluid Shunts. Child's Brain 4: 129 - 136 (1978)

159. Schacht, P.: Neue Entwicklungen und theoretische Grundlagen bei Penizillinen. Med. Welt Bd. 29/Heft 17: 696 - 700 (1978)

160. Schanker, L.S.: Passage of drugs across body membranes. Pharmacol Rev 14: 501 (1962)

161. Schassan, H.-H.: In-vitro-Aktivität von Piperacillin bei klinisch wichtigen gramnegativen Erregern. Piperacillin-Symposion, München - Martinsried 1980, Hsg. Siegenthaler, W., et al., S 24 ff.

162. Scheld, W.M., et al.: Clearance of bacteria from cerebrospinal fluid to blood in experimental meningitis. Infect. Immun. 24: 102 - 105 (1979)

163. Scheld, W.M., et al.: Cerebrospinal Fluid Outflow Resistance in Rabbits with Experimental Meningitis. Alterations with Penicillin and Methylprednisolone. J. Clin. Invest. 66: 243 - 253 (1980)

164. Scheld, W.M.: Pathophysiological correlates in bacterial meningitis. J. of Infection 3, Suppl. 1: 5 - 19 (1981)

165. Schoenbaum, S., et al.: Infections of cerebrospinal fluid shunts: Epidemiology, clinical manifestations and therapy. J. Infect. Dis. 131: 543 (1975)

166. Schoutens, E., Yourassowsky, E.: Effets du de sodium sur l'activité antistaphylococcique de la gentamicine. Path. et Biol. 20: 947 - 949 (1972)

167. Sells, C.J., et al.: Gram-Negative Cerebrospinal Fluid Shunt - Associated Infectio Pediatrics 59: 614 - 618 (1977)

168. Shah, P.M., et al.: Klinische Erfahrungen mit Cefotaxim, einem neuen Cephalosporin-Derivat. Med. Welt 30: 298 - 301 (1979)

169. Shanson, D.C., Daniels, J.V.: Factors affecting plate assay of gentamicin. I. Diluents. J. Antimicrob. Chemother. 1: 219 - 227 (1975)

170. Sherertz, R.J., et al.: Cefamandole in the therapy of experimental pneumococcal meningitis. J. Antimicrob. Chemother. 2: 159 - 165 (1976)

171. Shishido, H., Matsumoto, K.: Meningitis due to Haemophilus influenzae type e, biotype 4. J. Clin. Microbiol. 10: 926 - 927 (1979)

172. Simon, C., Stille, W.: Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis (1982)

173. Simon, G.L., et al.: Clinical Trial of Piperacillin with Acquisition of Resistance by Pseudomonas and Clinical Relapse. Antimicrob. Agents Chemother. 18 (1): 167 - 170 (1980)

174. Spector, R., Lorenzo, A.V.: Inhibition of penicillin transport from the cerebrospinal fluid after intracisternal inoculation of bacteria. J Clin Invest 54: 316 (1974)

175. Spector, R., Lorenzo, A.V.: The effect of salicylate and probenecid on the cerebrospinal fluid transport of penicillin, aminosalylic acid, and iodide. J Pharmacol Exp Ther 188: 55 (1974)

176. Stille, W., Helm, E.: Therapie der Meningitis. Münchn. med. Wschr. 118/49: 1603 - 1608 (1976)

177. Strausbaugh, L.J., Murray, T.W., Sande, M.A.: Comparative penetration of six antibiotics into the cerebrospinal fluid of rabbits with experimental Staphylococcal meningitis. J. Antimicrob. Chemother. 6: 363 - 371 (1980)

178. Strausbaugh, L.J., Girgis, N.: Penetration of Amoxicillin into Cerebrospinal Fluid. Antimicrob. Ag. Chemother. 14/6: 899 - 902 (1978)

179. Strecker, E.-P.,et al.: Cerebrospinal fluid flow alterations in the dog with chemical meningitis. Invest. Radiol. 8: 33 - 42 (1973)

180. Strecker, E.-P., James, E.A.: Evaluation of the cerebrospinal fluid movement associated with meningitis: a cisternogrpahic analysis. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 118: 147 - 154 (1973)

181. Sweet, W.H., et al.: Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. 34: 101 (1956)

182. Taber, L.H., et al.: The penetration of broad-spectrum antibiotics into the cerebrospinal fluid. Ann NY Acad. of Sci 145: 473 - 481 (1967)

183. Thadepalli, H., et al.: Clinical Evaluation of Piperacillin. Chemotherapy 26: 377 - 383 (1980)

184. Thrupp, L.D., et al.: Ampicillin levels in the cerebrospinal fluid during treatment of bacterial meningitis. Antimicrob. Agents Chemother. 1965: 206 - 213 (1966)

185. Tjandramaga, T.B.: Fundamental Pharmacokinetics of Piperacillin in Normal Subjects and Patients with Renal Function Impairment. In: Piperacillin-Symposion, München - Martinsried 1980. Hsg. Siegenthaler, W., et al. S 104 ff.

186. Trujillo, H., et al.: Clinical and laboratory studies with amikacin in newborns, infants and children. J of Inf Dis 134 (Suppl.): 5406 - 5411 (1976)

187. Turgeon, P.L., et al.: Successful treatment of pseudomonas meningitis and septicemia in a leukemic neutropenic adult. Am J Clin Pathol 63: 135 - 141 (1975)

188, Ueo, K., et al.: In vitro and in vivo antibacterial activity of T-1220, a new semisynthetic penicillin. Antimicrob Agents Chemother 12: 455 (1977)

189. Unertl, K., et al.: Pharmakokinetik und klinische Wirksamkeit von Piperacillin bei Intensivpatienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion. In: Klinische Bewertung von Antibiotika. Piperacillin. Wissenschaftliche Arbeitstagung Wolfratshausen, April 81 (Fa. Lederle)

190. Vacek, V., et al.: Penetration of antibiotics into the cerebrospinal fluid in inflammatory conditions. 3. Gentamicin. Int. J. of Clinical Pharmacology 2: 277 - 279 (1969)

191. Venes, J.: Control of shunt infection. Report of 150 consecutive cases. J. Neurosurg. 45: 311 - 314 (1976)

192. Vianna, N.J., Kaye, D.: Penetration of cephalothin into the spinal fluid. Am. J. Med. Sci. 254: 216 - 235 (1967)

193. Waggener, J.D.: The pathophysiology of bacterial meningitis and cerebral abscesses: an anatomical interpretation. Adv. Neurol. 6: 1 - 17 (1974)

194. Wald, S., McLaurin, R.: Cerebrospinal fluid antibiotic levels during treatment of shunt infections. J. Neurosurg. 52: 41 - 46 (1980)

195. Wallraff, J.: Leitfaden der Histologie des Menschen. Urban und Schwarzenberg, München (1967)

196. Weed, L.H.: J. med Res. 31: 21 (1914a)

197. Weiss, M.H., Wertman, N.: Modulation of CSF production by alterations in cerebral perfusion pressure. Arch. Neurol. 35: 527 - 529 (1978)

198. Welch, K., Friedman, V.: the cerebrospinal fluid valves. Brain 83: 454 - 469 (1960)

199. Welch, K.: The Prevention of Shunt Infection. Z. Kinderchir. 22: 465 - 475 (1977)

200. Wellmann, W.E., et al.: Concentration of antibiotics in the brain. J. Lab. clin. Med. 43: 275 - 279 (1954)

201. White, G.W., et al.: Comparative in vitro activity of azlocillin, ampicillin, mezlocillin, piperacillin and ticarcillin, alone and in combination with an aminoglycoside. Antimicrob. Ag. Chemother. 15: 540 - 543 (1979)

202. Wilkinson, H.A., et al.: Corticosteroid therapy of experimental hydrocephalus after intraventricular-subarachnoid hemorrhage. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 37: 224 - 229 (1974)

203. Wilson, H.D., et al.: Cerebrospinal Fluid Antibiotic Concentrations in Ventricular Shunt Infections. Child's Brain 4: 74 - 82 (1978)

204. Windorfer, A., Pringsheim, W.: Studies on the concentrations of chloramphenicol in the serum and cerebrospinal fluid of neonates, infants and small children. Eur J Pediatr 124: 129 - 138 (1977)

205. Winston, D.J., et al.: Piperacillin Therapy for serious Bacterial Infections. Am. J. of Med. Vol. 69: 255 - 261 (1980)

206. Wise, R.: Penicillins and Cephalosporins: Antimicrobial and Pharmacological Properties. Lancet, July 17, 1982, pp. 140 - 143

207. Wollam, D.H.M., Millen, J.W.: Observations on the Production and Circulation of the Cerebrospinal Fluid. Ciba Foundation Symposium on the Cerebrospinal Fluid. pp. 124 - 141, London (1958)

208. Wright, E.M.: Transport processes in the formation of the cerebrospinal fluid. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 83: 1 - 34 (1978)

209. Wynne, J.M., Cooke, E.M.: Passage of chloramphenicol and sodium colistimethate into cerebrospinal fluid. Am. J. Dis. Child. 112: 422 - 426 (1966)

210. Yogev, R., et al.: Penetrance of Nafcillin into Human Ventricular Fluid: Correlation with Ventricular Pleocytosis and Glucose Levels. Antimicrob Agents and Chemother 19: 545 - 548 (1981)

211. Yu, H., Patterson, R.Jr.: Prophylactic antimicrobial agents after ventriculo-atriostomy for hydrocephalus. J. Pediat. Surg. 8: 881 (1973)

Zu Dank verpflichtet bin ich

Frau Prof. Dr. Meta Alexander für die Überlassung des Themas,

Herrn Dr. Oswald Brückner für die jederzeitige Beratung
und Aufmunterung, selbst nach seinem Weggang von Berlin,

meinen Eltern, weil sie die Hoffnung nie aufgaben.

LEBENSLAUF

Am 4. Mai 1950 wurde ich in Kemnath-Stadt als Sohn des Postbeamten Alfons Panzer und seiner Frau Josefine, geb. Bauer, geboren.

Nach vier Jahren Volksschule besuchte ich von 1960 bis 1969 das neusprachliche Otto-Hahn-Gymnasium in Marktredwitz (Ofr.). Das Medizinstudium absolvierte ich von 1969 bis 1972 an der Universität Erlangen, anschließend von 1972 bis zum Staatsexamen 1975 an der Freien Universität Berlin.

Nach einem Jahr Medizinalassistentenzeit an verschiedenen Berliner Kliniken, dabei auch in der Neurol.-Psychiatrischen Abteilung des Krankenhauses Moabit, erhielt ich am 30.09.1976 meine Approbation als Arzt.

Im Dezember 1976 begann ich unmittelbar die Weiterbildung auf dem Gebiet der Neurochirurgie als Assistenzarzt im St. Gertrauden-Krankenhaus. Von 1980 bis 1982 führte ich diese Ausbildung als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Freien Universität Berlin, Klinikum Charlottenburg, fort. Von 1983 bis 1985 war ich an der neurochirurgischen Abteilung des Klinikums Augsburg tätig. Am 18.02.1985 erhielt ich die Anerkennung als Arzt für Neurochirurgie.